

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE DE GLYCOSIDES BIVALENTS BIOLOGIQUEMENT ACTIFS

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR

MILAN BERGERON-BRLEK

FÉVRIER 2012

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

*Des idées, tout le monde en a. Souvent  
les mêmes. Ce qu'il faut, c'est savoir  
s'en servir.*

- Coluche -

*L'expérience est une bougie qui  
n'éclaire que celui qui la porte.*

- Confucius -

*Ne répétez pas les mêmes tactiques  
victorieuses, mais adaptez-vous aux  
circonstances chaque fois particulières.*

- Sun Tzu -

*Pour le bon stratège, l'essentiel est dans  
la victoire, non pas dans les opérations  
prolongées.*

- Sun Tzu -

## REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier particulièrement le Pr. René Roy pour son support et son accueil dans le laboratoire. Mes débuts en tant que chimiste organicien, je les dois au Pr. Roy, qui m'a dirigé au cours de plusieurs stages et aussi de cette maîtrise, ce qui m'a permis d'explorer le domaine fascinant de la recherche en chimie organique.

La réalisation de ce travail n'aurait pas été possible sans la supervision ni les idées et la vision unique de la chimie du Dr. Denis Giguère qui m'a permis de m'améliorer en tant que chimiste organicien et en tant qu'écrivain dans la rédaction de mon premier manuscrit. Merci pour ta patience à mon égard.

Je voudrais également remercier Tze Chieh Shiao pour le travail colossal qu'il fait dans le laboratoire et sa grande disponibilité de tous les jours pour répondre aux questions et apporter de nouvelles idées. Merci spécialement à Sylvain Rocheleau pour son humour et pour son travail de modélisation, à Yoann Chabre pour sa présence et sa grande ouverture, Leila Abassi, Catherine Saucier et tous les membres du laboratoire et les anciens comme Alex le Grec.

Merci à tous les professeurs qui m'ont enseigné et plus particulièrement Sylvain Canesi et André Charette pour leurs excellents cours de synthèse stéréosélective.

Je voudrais finalement remercier ma famille pour leur support au cours de mes études. Particulièrement mon père avec qui je vis et qui m'aide à faire des choix éclairés.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le support financier du FQRNT et du CRSNG.



## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES .....	vii
LISTE DES TABLEAUX .....	ix
LISTE DES SCHÉMAS .....	x
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	xii
RÉSUMÉ .....	xvii
CHAPITRE I	
INTRODUCTION .....	1
1.1 Importance biologique des hydrates de carbone .....	1
1.2 Interactions protéine-saccharide multivalentes .....	1
1.3 Les lectines et leurs ligands naturels .....	6
1.4 Intérêt des glycosides bivalents .....	9
1.5 Travaux précédents sur les glycosides bivalents .....	12
1.6 Couplages organométalliques et composés biaryles .....	23
1.7 Objectifs .....	25
CHAPITRE II	
SYNTHÈSES PRÉALABLES .....	26
2.1 Stratégies de synthèse de glycosides bivalents .....	26
2.2 Synthèse des matériaux de départ .....	26
CHAPITRE III	
COUPLAGE DE TYPE ULLMANN CATALYSÉ AU PALLADIUM .....	30
3.1 Optimisation des conditions réactionnelles .....	30
3.2 Champ d'application en utilisant d'autres substrats .....	32
3.3 Évaluation de la capacité réticulante des mannosides bivalents avec la lectine concanavaline A .....	36
3.4 Modélisation des complexes ligand-lectine .....	40
CHAPITRE IV	
COUPLAGE DE SONOGASHIRA .....	42
4.1 Synthèse de glycosides bivalents à partir d'espaceurs de type éthylène glycol de longueur variable .....	42
4.2 Résultats et discussion .....	43

CHAPITRE V	
CONCLUSION .....	46
5.1 Conclusions générales .....	46
5.2 Perspectives .....	47
CHAPITRE VI	
PARTIE EXPÉRIMENTALE .....	48
6.1 Généralités .....	48
6.2 Protocoles généraux .....	51
6.2.1 Protocole A : Homocouplage de type Ullmann catalysé au palladium .....	51
6.2.2 Protocole B : Transestérification ou de-O-acétylation par le méthanolate de sodium ou « Zemplén » .....	51
6.2.3 Protocole C : Couplage de Sonogashira .....	51
6.3 Modes opératoires et caractérisations .....	52
CHAPITRE VII	
ANNEXES .....	87
BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE .....	165

## LISTE DES FIGURES

Figure		Page
1.1	Association multivalente: illustration de « l'Effet Cluster Glycosidique ».....	2
1.2	Interactions multivalentes récepteur-ligand: (a) Effet chélate; (b) Assemblage de récepteurs; (c) Association au sous-site; (d) Réassociation statistique: Augmentation de la concentration locale ...	5
1.3	Chélation et réticulation de récepteurs divalents pas des ligands divalents .....	6
1.4	Effet de l'espaceur sur le mode de liaison: A) Entropie optimale; B) Perte en entropie; C) Système tendu; D) Stoechiométrie 2:1 .....	6
1.5	Structure homotétramérique de la Concanavalin A isolée de <i>Canavalia ensiformis</i> .....	7
1.6	Structure cristalline de la FimH K12 de <i>Escherichia coli</i> incorporant le puissant inhibiteur butyle $\alpha$ Man (PDB 1UWF). Présence des tyrosines 48 et 137 formant une interaction hydrophobe .....	8
1.7	Adhésion du virus de l'influenza à la cellule hôte par une interaction hémmaglutinine-acide sialique .....	9
1.8	Astérisques glycosylés <i>via</i> cyclotrimérisation d'alcynes bivalents glycosylés .....	10
1.9	a) Réseaux réticulés observés par microscopie électronique; b) Modélisation moléculaire de BC2L-A en présence d'un mannoside bivalent réticulant rigide .....	11
1.10	Structure de la Con A et distance entre deux domaines de reconnaissance du saccharide correspondant .....	11
1.11	Microturbidimétrie démontrant les propriétés réticulantes des mannosides bivalents 47 ( ) et 48b ( ) en présence de Con A .....	19
3.1	Évolution temporelle du test de microturbidimétrie démontrant les propriétés de réticulation des mannosides 123 et 124 envers Con A ..	37
3.2	Distribution de diamètre hydrodynamique du a) ligand monovalent $\alpha$ -D-mannopyranose de <i>p</i> -iodophényle et du b) ligand bivalent 123 à diverses concentrations en présence de Con A (3 $\mu$ M) dans le tampon HEPES .....	39
3.3	Distribution de diamètre hydrodynamique des ligands bivalent a) 124 et b) 125 à diverses concentrations en présence de Con A (3 $\mu$ M) dans le tampon HEPES .....	40

3.4	Modélisation moléculaire de deux sous-unités monomérique de Con A de <i>Canavalia ensiformis</i> avec : a) 123; b) 124 .....	41
7.1	Distribution de taille de Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES ( $R_{h\text{max}} = 8 \text{ nm}$ ) ...	88
7.2	<i>p</i> -Iodophényle $\alpha$ -D-mannopyranose 1.5 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	88
7.3	<i>p</i> -Iodophényle $\alpha$ -D-mannopyranose 0.75 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	88
7.4	<i>p</i> -Iodophényle $\alpha$ -D-mannopyranose 0.38 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	88
7.5	<i>p</i> -Iodophényle $\alpha$ -D-mannopyranose 0.19 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	88
7.6	125 1.5 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	89
7.7	125 0.75 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	89
7.8	125 0.38 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	89
7.9	125 0.19 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	89
7.10	123 1.5 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	90
7.11	123 0.75 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	90
7.12	123 0.38 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	90
7.13	123 0.19 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	90
7.14	123 0.09 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	90
7.15	123 0.05 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	90
7.16	124 1.5 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	91
7.17	124 0.75 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	91
7.18	124 0.38 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	91
7.19	124 0.19 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	91
7.20	124 0.09 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	91
7.21	124 0.05 $\mu\text{M}$ + Con A 3 $\mu\text{M}$ dans HEPES .....	91

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau		Page
1.1	Propriétés d'inhibition relatives de glycosides bivalents obtenus par « Click Chemistry » .....	16
1.2	Propriétés d'inhibition relatives de glycosides bivalents obtenus par couplage de Sonogashira .....	18
1.3	Propriétés d'inhibition relatives de glycosides bivalents obtenus par couplage de Glaser .....	20
3.1	Optimisation de l'homocouplage catalysé au palladium du mannoside iodophényle 90 pour former le mannoside bivalent 113 ...	31
3.2	Glycosides bivalents 114 - 120 obtenus à partir de 94, 96, 98, 99, 101, 103 et 105 .....	34
3.3	Mannosides bivalents 113, 121 et 122 obtenus à partir de 90 - 92, suivi par la déprotection des hydroxyles fournissant 123 - 125 .....	35
4.1	Synthèse des glycosides bivalents 126 - 145 par la réaction de Sonogashira .....	44

## LISTE DES SCHÉMAS

Schéma		Page
1.1	Propriétés d'inhibition relative des mannosides 1 – 4 contre l'interaction de la fimbriae de <i>Escherichia coli</i> O25 dans l'agglutination de la levure .....	4
1.2	Glycosides bivalents obtenus par bis-glycosylation .....	12
1.3	Glycosides bivalents symétriques obtenus par « Click Chemistry » à partir d'espaceurs de type éthylène glycol bis-propargylés .....	13
1.4	Glycosides bivalents symétriques obtenus par « Click Chemistry » à partir de cycles aromatiques de substitution variable et d'un calixarène bisubstitué .....	14
1.5	Glycoside bivalent fluorescent obtenu par « Click Chemistry » .....	15
1.6	Glycosides bivalents mixtes obtenus par « Click Chemistry » .....	15
1.7	Glycosides bivalents symétriques obtenus par métathèse .....	17
1.8	Glycosides bivalents asymétriques obtenus par couplage de Sonogashira .....	17
1.9	Glycosides bivalents symétriques obtenus par couplage de Sonogashira .....	18
1.10	Glycoside bivalent symétrique obtenu par couplage de Heck .....	19
1.11	Glycosides bivalents symétriques obtenus par couplage oxydatif de Glaser .....	20
1.12	Glycosides bivalents symétriques: thioglycosides et disulfures .....	21
1.13	Glycosides bivalents symétriques: thiourées et carbamates .....	22
1.14	Glycosides bivalents symétriques: amides .....	22
1.15	Couplages variés catalysés au palladium(0) et au cuivre(I) impliquant les groupements aryle et alcyne entre glycosides R et R <sub>1</sub> : a) Couplages de Sonogashira et Glaser précédemment décrits; b) Couplage permettant l'obtention d'un espaceur de type aryle-aryle symétriques .....	23
2.1	a) Synthèse de glycosides bivalents symétriques par couplage de type Ullmann catalysé au palladium à partir d'iodo-aryles glycosides. b) Synthèse de glycosides bivalents symétriques par couplage de Sonogashira à partir de glycosides iodo-aryles et d'espaceurs de type éthylène glycol propargylés .....	26

2.2	Synthèse de glycosides iodoaryles: mannosides 90 - 92, glucoside 94 et galactoside 96 .....	27
2.3	Synthèse de glycosides iodoaryles: xylosides 98 et 99, lactoside 101, maltoside 103 et mélibioside 105 .....	28
2.4	Synthèse des espaceurs éthylène glycol propargylés de longueur variable et éther propargylique .....	29
3.1	Mécanisme général proposé pour la réaction d'homocouplage au palladium de type Ullmann .....	35
3.2	Mécanisme de transestérification de Zemplén .....	36
4.1	Mécanisme de la réaction de Sonogashira .....	42
4.2	Lactosides bivalents 126 -130 obtenus par réaction de Sonogashira ..	43
4.3	Synthèse des glycosides bivalents 131 - 145 par réaction de Sonogashira .....	43
4.4	Déprotection des groupements hydroxyles de 126 - 130 par transestérification de Zemplén .....	45
4.5	Synthèse du lactoside bivalent plus flexible 152 par hydrogénation catalytique de 126 puis par déprotection des groupements hydroxyles en conditions de Zemplén .....	45
4.6	Synthèse du lactoside monovalent 154 par réaction de Sonogashira puis transestérification de Zemplén .....	45

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Å	Ångström
$\alpha$	Alpha
$[\alpha]_D$	Pouvoir rotatoire spécifique
$\alpha$ MeMan	$\alpha$ -D-Mannopyranoside de méthyle
Ac	Acétyle
AcOH	Acide acétique
AcOK	Acétate de potassium
AcOEt	Acétate d'éthyle
Ar	Aromatique/Aryle
$\beta$	Béta
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	Étherate de trifluorure de bore
<i>c</i>	Concentration (g/100 mL)
C	Carbone
Ca	Calcium
CCM	Chromatographie sur couche mince
$\text{CHCl}_3$	Chloroforme
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Dichlorométhane
$\text{Cl}_3\text{CCN}$	Trichloroacétonitrile
cm	Centimètre
Con A	Concanavaline A
COSY	CORrelated SpectroscopY
CuI	Iodure de cuivre
$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	Carbonate de césium
<i>d</i>	Deutérium
$\Delta$	Chauffage
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène



DC-SIGN	Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin (Anglais)
décomp.	Décomposition
DLS	Diffusion dynamique de la lumière
4-DMAP	4- <i>N,N</i> -Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EG	Éthylène glycol
Et <sub>2</sub> O	Ether diéthylique
EtOH	Éthanol
équiv.	Équivalent
Et <sub>3</sub> N	Triéthylamine
Et <sub>2</sub> NH	Diéthylamine
FAB	Bombardement par atomes rapides
FimH	Adhésine de type 1 des fimbriae de <i>Escherichia coli</i>
g	Gramme
Gal	Galactose
Gal-3	Galectine-3
h	Heure
H	Hydrogène
H <sub>2</sub>	Dihydrogène
H <sub>2</sub> NNH <sub>3</sub> OAc	Acétate d'hydrazine
H <sub>2</sub> O	Eau
HBr	Bromure d'hydrogène
HCl	Acide chlorhydrique
HEPES	Acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique
HPLC	Hight Performance Liquid Chromatography
HSQC	Heteronuclear Simple Quantum Correlation
Kcal/mol	Kilocalorie par mole
K <sub>d</sub>	Constante de dissociation
λ	Longueur d'onde

Lac	Lactose
Litt.	Littérature
$\mu$	Micro
<i>m</i>	Méta
M	Molarité ; concentration (mol/L)
Man	Mannose
Me	Méthyle
Méli	Mélibiose
MeOH	Méthanol
MeONa	Méthanolate de sodium
mg	Milligramme
MgSO <sub>4</sub>	Sulfate de magnésium
MHz	MégaHertz
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
Mn	Manganèse
MOE	Modélisation Orbitale Électronique
mol %	Pourcentage molaire
<i>m/z</i>	Rapport masse/charge
N	Azote
NaH	Hydruure de sodium
NaHCO <sub>3</sub>	Hydrogénocarbonate de sodium
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonate de sodium
NaOAc	Acétate de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
NH <sub>4</sub> Cl	Chlorure d'ammonium
nm	Nanomètre
nM	Nanomolaire
<i>o</i>	Ortho
O	Oxygène

O.D.	Densité optique
<i>p</i>	Para
Pd <sup>0</sup>	Palladium zero
PDB	Protein database (anglais)
Pd(dba) <sub>2</sub>	Bis(dibenzylidèneacétone)palladium
Pd/C	Palladium sur charbon
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Acétate de palladium
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tétrakis-triphénylphosphine de palladium
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium
Pf	Point de fusion
Ph	Phényle
PPh <sub>3</sub>	Triphénylphosphine
ppm	partie par million
Rend.	Rendement
R <sub>f</sub>	Rapport frontal
R <sub>h</sub>	Rayon hydrodynamique
R <sub>h max</sub>	Rayon hydrodynamique d'intensité maximale
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
rt	room temperature (anglais)
S	Soufre
SM (ESI)	Spectrométrie de masse (électrospray)
SMHR	Spectrométrie de masse haute résolution
Tamis mol.	Tamis moléculaire
TBABr	Bromure de tétrabutylammonium
TBAHS	Hydrogénosulfate de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
<i>t</i> -BuOK	<i>Tert</i> -butanolate de potassium
TFA	Acide trifluoroacétique
TrOH	Acide trifluorométhanesulfonique
THF	Tétrahydrofurane
TMSOTf	Triméthylsilyl trifluorométhanesulfonate

TOF	Time of flight (anglais)
TP	Température pièce
Ts	Tosyle
$\mu\text{L}$	Microlitre
$\mu\text{M}$	Micromolaire
UV	Ultraviolet
VIH	Virus d'immunodéficience humaine

## RÉSUMÉ

Les pathogènes se lient souvent à la cellule ou au tissu hôte *via* des interactions glycoconjugué-protéine faibles, mais acquérant une haute sélectivité par leur caractère multivalent. Les lectines bactériennes, comme la FimH de *Escherichia coli*, se lient de façon sélective au saccharide correspondant et jouent un rôle clé dans l'adhésion des pathogènes. Afin d'étudier les interactions entre les glycoconjugués et une protéine possédant un ou plusieurs domaines de reconnaissance du saccharide (CRDs), une variété de mannosides dimériques ont été synthétisés avec comme objectif de disposer de ligands pouvant surpasser l'affinité de la protéine avec son ligand naturel par multivalence. Les glycosides bivalents rigides permettent de réticuler les protéines solubles possédant plusieurs CRDs et de former des réseaux insolubles. Une grande variété de réactions a été utilisée dans la littérature pour synthétiser de telles molécules comme les couplages organométalliques de Sonogashira et de Glaser. Ces précédents couplages permettent d'obtenir des glycosides dimériques symétriques ou asymétriques à partir d'espacesurs alcynes et aryles. Cependant, ces réactions ne permettent pas d'accéder à un espaceur de type biaryle. La présence d'une aglycone aromatique permet d'accéder à des interactions secondaires favorables dans le site actif. C'est pourquoi une nouvelle méthodologie de couplage aryle-aryle de type Ullmann catalysé au palladium a été développée. Cette méthode peut générer avec efficacité une variété de glycosides dimériques originaux (10 exemples avec des rendements jusqu'à 96%). La capacité réticulante de trois mannosides bivalents envers la concanavalin A a été évaluée par turbidimétrie et par diffusion dynamique de la lumière. Dans un deuxième volet, ont été synthétisés des lactosides bivalents assemblés par couplage de Sonogashira et possédant des espacesurs de type éthylène glycol de longueur variable.

**Mots-clés:** Multivalence, Lectines, Ligands Bivalents, Réticulation, Couplage au palladium, Ullmann, Sonogashira.

## CHAPITRE I

### INTRODUCTION

#### 1.1 IMPORTANCE BIOLOGIQUE DES HYDRATES DE CARBONE

La surface des cellules des mammifères présente une grande variété de glycoconjugués complexes. Ceux-ci jouent un rôle critique de reconnaissance dans plusieurs événements biologiques normaux comme les adhésions cellulaires, la croissance cellulaire ou la fertilisation, mais aussi pathologiques comme les métastases cancéreuses ou l'adhésion de pathogènes à leurs cellules ou tissus hôtes. Ces événements sont dirigés par des interactions entre les saccharides et les protéines possédant le domaine de reconnaissance du saccharide correspondant.<sup>1,2,3,4</sup> De manière surprenante, les mammifères utilisent seulement neuf monosaccharides différents, qui sont toutefois organisés selon une grande diversité structurale. Les variations d'architecture sont responsables des hautes affinités et sélectivités observées pour des récepteurs distincts.<sup>5</sup> Malgré l'importance biologique cruciale des saccharides, il reste beaucoup à apprendre de la glycobiologie car l'étude des interactions protéine-saccharide a été limitée en raison de la complexité structurale et fonctionnelle des hydrates de carbone.

#### 1.2 INTERACTIONS PROTÉINE-SACCHARIDE MULTIVALENTES

Pour être efficaces dans le contexte biologique précédemment évoqué, les interactions protéine-saccharide doivent être hautement sélectives. Cette sélectivité peut être représentée par l'analogie d'une clé qui déverrouille une serrure dans laquelle le saccharide et la protéine complémentaire s'associent de façon stéréospécifique.

---

<sup>1</sup> Gabius, H.-J.; et al. Chemical Biology of the Sugar Code. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 740-764.

<sup>2</sup> Dwek, R. A. Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683-720.

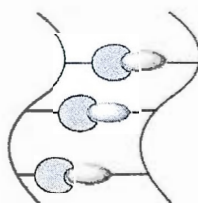
<sup>3</sup> Varki, A. Biological roles of oligosaccharides : all of the theories are correct. *Glycobiology* **1993**, *3*(2), 97-130

<sup>4</sup> Sharon, N.; et al. Lectins as Cell Recognition Molecules. *Science* **1989**, *246*, 227-234.

<sup>5</sup> Chabre, Y. M.; et al. Design and Creativity in Synthesis of Multivalent Neoglycoconjugates. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2010**, *63*, 165-393.

Bien que les interactions de liaison individuelles de type protéine-saccharide soient faibles (de l'ordre du millimolaire) et de spécificité limitée, la nature a développé des stratégies de liaison multivalentes pour contrebalancer l'affinité faible des ligands saccharidiques.

Ces interactions ne peuvent donc pas être considérées individuellement dans un contexte d'étude des protéines et de leurs ligands naturels. Un des buts de la glycochimie consiste à synthétiser des ligands en s'inspirant des système multivalents naturels. Les lectines constituent une cible de choix pour étudier ces interactions. Ces protéines possèdent un ou plusieurs domaines de reconnaissance du saccharide correspondant et existent en grande variété dans la nature. Les classes de lectines d'intérêt reliées à cette étude seront abordées dans une prochaine section. De manière générale, les ligands multivalents ont de meilleures activités biologiques en les comparant aux ligands monovalents correspondants. Ainsi, il est probable que plusieurs interactions simultanées possèdent une affinité d'association supérieure à celle d'une interaction multivalente. Ce phénomène est défini comme étant « l'Effet Cluster Glycosidique » (**Figure 1.1**).<sup>6</sup> Afin de bien situer le contexte de cette présente recherche, les différents mécanismes fonctionnels des interactions mono et divalentes seront décrits dans ce chapitre.



**Figure 1.1** Association multivalente: illustration de « l'Effet Cluster Glycosidique ».<sup>7</sup>

Une association monovalente est définie par des interactions entre un ligand ne possédant qu'un seul résidu saccharidique et une lectine. Les lectines se lient à leurs ligands par des liaisons hydrogènes et des interactions hydrophobes, principalement. Des interactions

<sup>6</sup> Lee, Y. C.; et al. Carbohydrate-Protein Interactions: Basis of Glycobiology. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28(8), 321-327.

<sup>7</sup> Sleiman, M. Synthèses et évaluations biologiques des glycoastériques polysulfurés: Nouveaux ligands pour étudier l'effet de multivalence. Thèse de Ph. D., Université Claude Bernard-Lyon 1, Lyon, France, **2007**.

ioniques et des liaisons avec des ions métalliques peuvent également intervenir.<sup>8,9</sup> Ces liaisons peuvent être assistées par une ou plusieurs molécules d'eau. Des liaisons hydrogènes interviennent entre les groupements hydroxyles des sucres et les chaînes latérales hydrophiles des acides aminés de la lectine, comme l'arginine et la glutamine, mais aussi avec les groupement CO et NH de la chaîne peptidique principale. Malgré la polarité importante des saccharides, une face d'un sucre peut posséder des caractéristiques hydrophobes. Les interactions hydrophobes interviennent généralement entre la face la moins polaire d'un sucre (par exemple la face inférieure du galactose en raison du groupement OH axial en position 4) et des cycles hydrophobes, comme ceux présents sur la tyrosine et la phénylalanine,<sup>10,11</sup> mais aussi avec certaines chaînes latérales aliphatiques comme celles de la leucine ou de la valine.

Les interactions ioniques peuvent intervenir avec les sucres chargés, comme l'acide sialique, et des acides aminés comme l'arginine.<sup>12</sup> Certaines lectines utilisent des ions divalents comme le  $\text{Ca}^{2+}$  pour stabiliser la conformation du site d'association tandis que d'autres, comme les lectines de type C, utilisent le calcium pour former des liaisons avec leur ligand saccharidique.<sup>13</sup> La petite taille des molécules d'eau et la faculté d'être donneur et accepteur de liens hydrogènes permet d'assister l'association entre une lectine et le saccharide correspondant. Les molécules d'eau fixées peuvent d'ailleurs être observées dans les structures cristallines en cristallographie de rayons X.<sup>14</sup> La partie aglycone d'un glycoside

<sup>8</sup> Weis, W. I.; et al. Structural Basis of Lectin-Carbohydrate Recognition. *Ann. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 441-473.

<sup>9</sup> Sharon, N.; et al. Lectins: Carbohydrate-Specific Proteins That Mediate Cellular Recognition. *Chem. Rev.* **1998**, *98*(2), 637-674.

<sup>10</sup> Vyas, N. K. Atomic features of protein-carbohydrate interactions. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1991**, *1*(5), 732-740.

<sup>11</sup> Levitt, M.; et al. Aromatic rings acts as hydrogen bond acceptors. *J. Mol. Biol.* **1988**, *201*(4), 751-754.

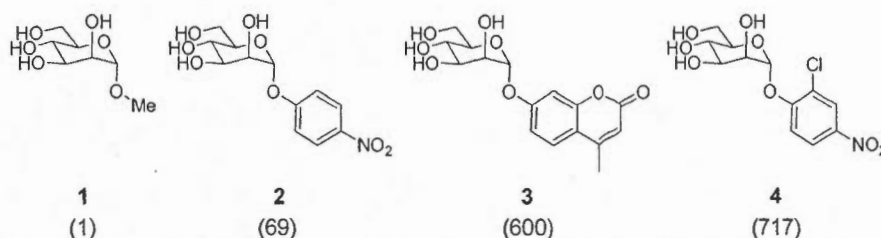
<sup>12</sup> Varghese, J. N.; et al. The structure of the complex between influenza virus neuraminidase and sialic acid, the viral receptor. *Proteins : Struct. Funct. Genet.* **1992**, *14*(3), 327-332.

<sup>13</sup> a) Weis, W. I.; et al. Structure of a C-type mannose-binding protein complexed with an oligosaccharide. *Nature* **1992**, *360*, 127-134. b) Imberty, A.; et al. Structures of the lectins from *Pseudomonas aeruginosa*: Insights into the molecular basis for host glycan recognition. *Microbes and Infection* **2004**, *6*(2), 221-228.

<sup>14</sup> Lorist, R.; et al. Conserved Waters in Legume Lectin Crystal Structures: The importance of bound water for the sequence-structure relationship within the legume lectin family. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*(43), 26722-26733.



peut également contribuer à l'interaction lectine-ligand.<sup>15</sup> Par exemple, la lectine bactérienne FimH de *Escherichia coli* possède des affinités supérieures pour les  $\alpha$ -mannosides aromatiques **2** à **4** comparés au  $\alpha$ -méthyle mannoside **1** (Schéma 1.1).



**Schéma 1.1** Propriétés d'inhibition relative des mannosides **1** – **4** contre l'interaction de la fimbriae de *Escherichia coli* O25 dans l'agglutination de la levure.<sup>16</sup>

Les ligands polyvalents peuvent s'associer à un récepteur monovalent selon plusieurs mécanismes, soit l'assemblage de récepteurs, l'association au sous-site et la réassociation statistique (Figure 1.2 (b), (c) et (d)).<sup>17</sup> Pour des récepteurs multivalents d'autres modes d'associations sont possibles, comme la réticulation et la chélation. Dans un système impliquant un ligand - récepteur divalent, l'association intramoléculaire forme un complexe de chélation (Figure 1.2 (a) et 1.3 (a)) tandis que l'association intermoléculaire forme un complexe réticulé qui peut mener à une précipitation irréversible du réseau réticulé (Figure 1.3 (b)).<sup>7</sup> Les mêmes mécanismes d'association peuvent intervenir avec des ligands divalents et des récepteurs de valence plus élevée. Le mécanisme d'association d'un ligand avec son récepteur dépend fortement de son architecture.<sup>18</sup> La distance intersaccharidique, la rigidité de l'espaceur et les conformations géométriques des ligands influencent le mode d'association avec le récepteur (Figure 1.4). Une distance

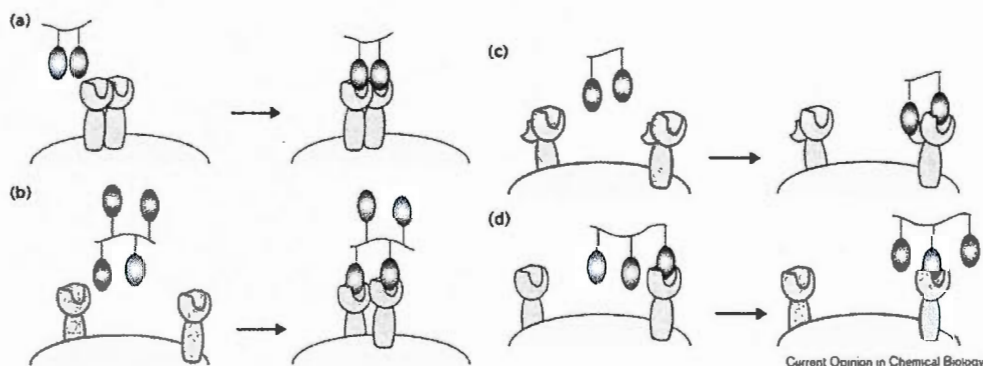
<sup>15</sup> Sharon, N. Bacterial lectins, cell-cell recognition and infectious disease. *FEBS Lett.*, 217(2), 145-157.

<sup>16</sup> a) Roy, R; et al. Effects of linker rigidity and orientation of mannoside clusters for multivalent interactions with proteins. *Glycomimetics: Modern Synthetic Methodologies* Éd. Roy, R, ACS Symp. Ser.: Washington, DC, 2005, 896, 137-150; b) Lindhorst, T. K.; et al. Effect of p-substitution of aryl alpha-D-mannosides on inhibiting mannose-sensitive adhesion of *Escherichia coli* – Syntheses and testing. *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 8, 1669-1674.

<sup>17</sup> Kiessling, L. L.; et al. Synthetic multivalent ligands in the exploration of cell-surface interactions. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2000, 4(6), 696-703.

<sup>18</sup> Kiessling, L. L.; et al. Principles for multivalent ligand design. *Annu. Rep. Med. Chem.* 2000, 35, 321-330.

intersaccharidique insuffisante résulte en une incapacité d'un ligand à se lier à deux récepteurs, alors qu'une association bivalente avec un espaceur trop flexible se traduit par une perte en entropie du complexe.



**Figure 1.2** Interactions multivalentes récepteur-ligand: (a) Effet chélate; (b) Assemblage de récepteurs; (c) Association au sous-site; (d) Réassociation statistique: augmentation de la concentration locale.<sup>17</sup>

Étant donnée la diversité conformationnelle des sites actifs pour différentes lectines, un ligand adapté pour des interactions optimales avec une lectine donnée peut se révéler un moins bon ligand pour une autre lectine de par son architecture. Par conséquent, si l'on combine les capacités des petits clusters glycosylés à former des architectures macroscopiques discrètes avec des lectines paucivalentes selon des processus de réticulation variables, il est possible de moduler les paramètres d'association thermodynamique et cinétiques par un design approprié de cluster.<sup>19,20,21,22</sup>

<sup>19</sup> Bergeron-Brlek, M.; et al. Synthesis of a small library of bivalent  $\alpha$ -D-mannopyranosides for lectin cross-linking. *Carbohydr. Res.* **2011**, in press, doi: 10.1016/j.carres.2011.03.041.

<sup>20</sup> Lameignere, E.; et al. Structural Basis of the affinity for oligomannosides and analogs displayed by BC2L-A a *Burkholderia cenocepacia* soluble lectin. *Glycobiology* **2010**, *20*(1), 87-98.

<sup>21</sup> André, S.; et al. First demonstration of differential inhibition of lectin binding by synthetic tri- and tetravalent glycoclusters from cross-coupling of rigidified 2-propynyl lactosides. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3909-3916.

<sup>22</sup> Pagé, D.; et al. Optimizing lectin-carbohydrate interactions: improved binding of divalent  $\alpha$ -mannosylated ligands towards Concanavalin A. *Glycoconjugate J.* **1997**, *14*, 345-356.

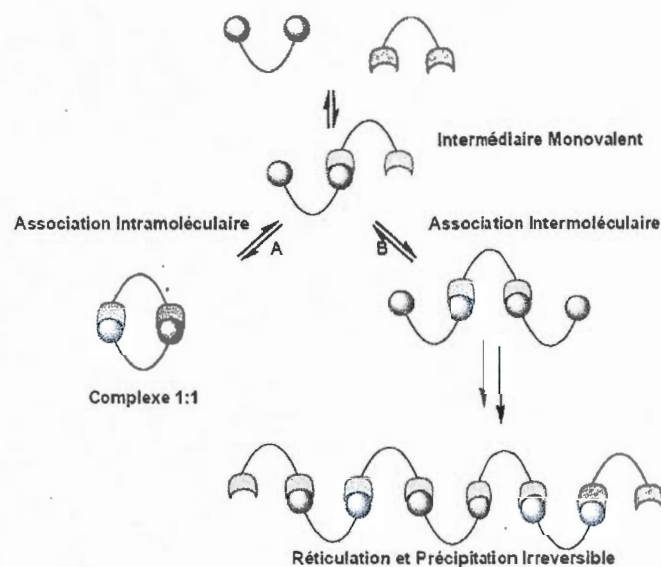


Figure 1.3 Chélation et réticulation de récepteurs divalents par des ligands divalents.<sup>7</sup>

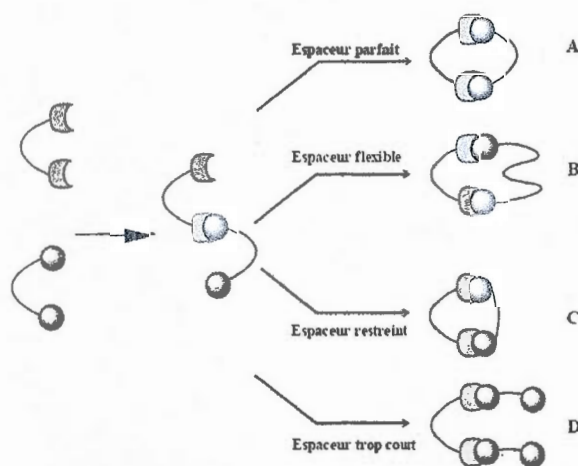


Figure 1.4 Effet de l'espaceur sur le mode de liaison: A) Entropie optimale; B) Perte en entropie; C) Système tendu; D) Stoechiométrie 2:1.<sup>7</sup>

### 1.3 LES LECTINES ET LEURS LIGANDS NATURELS

Les lectines sont des protéines présentes dans la Nature en grande variété et qui se lient de façon sélective à un ligand saccharidique déterminé. Dans cette étude, les protéines se liant aux D-mannosides et aux D-galactosides sont abordées plus particulièrement. Parmi

les protéines qui s'associent aux D-mannosides on retrouve la Concanavalline A (**Figure 1.5**) de *Canavalia ensiformis* qui est sans doute l'une des plus étudiées à ce jour.<sup>23</sup> Il s'agit d'une protéine homotétramérique soluble dans l'eau. Cette protéine n'est pas une cible thérapeutique d'intérêt dans le cadre du développement d'inhibiteurs spécifiques à une pathologie donnée, mais représente un bon modèle pour l'étude des interactions saccharide-lectine. Plus particulièrement, la présence de quatre sites de reconnaissance des D-mannosides permet d'accéder à des propriétés d'association de complexes réticulés.



**Figure 1.5** Structure homotétramérique de la Concanavalin A isolée de *Canavalia ensiformis*.<sup>24</sup>

Les pathogènes adhèrent souvent à leur cellule hôte *via* des interactions glycoconjugué-protéine multivalentes et hautement sélectives.<sup>23</sup> L'anticorps 2G12 contre la gp120 du VIH-1,<sup>25</sup> la cyanovirin,<sup>26</sup> la protéine humaine de liaison du mannose,<sup>27</sup>

<sup>23</sup> Touaibia, M.; et al. Application of Multivalent Mannosylated Dendrimers in Glycobiology. Chap. 3.36: Carbohydrate-Protein and Carbohydrate-Carbohydrate Interactions. *Comprehensive Glycoscience*, Éd. Kamerling, J. P. 2007, 3, 821-870.

<sup>24</sup> Tiré du site: [http://en.wikipedia.org/wiki/File:3CNA\\_Concanavalin\\_A.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:3CNA_Concanavalin_A.png), consulté le 20 mai 2011.

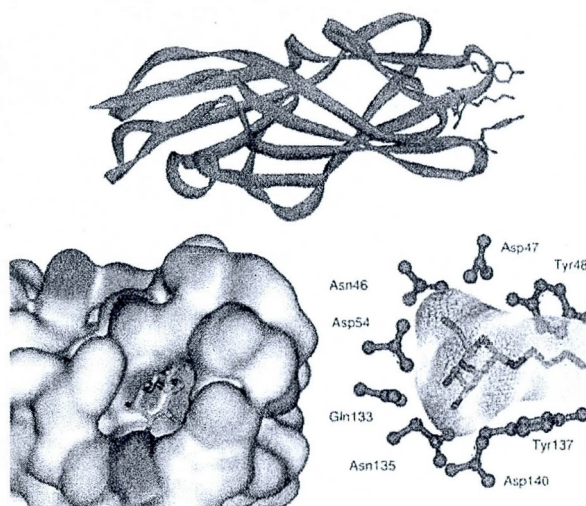
<sup>25</sup> Saphire, E. O. Crystal Structure of a Neutralizing Human IgG Against HIV-1: A Template for Vaccine Design. *Science* 2001, 293(5532), 1155-1159.

<sup>26</sup> Bewley, C. A.; et al. The Potent Anti-HIV Protein Cyanovirin-N Contains Two Novel Carbohydrate Binding Sites That Selectively Bind to Man<sub>8</sub> D1D3 and Man<sub>9</sub> with nanomolar Affinity: Implications for Binding to the HIV Envelope Protein gp120. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123(17), 3892-3902.

<sup>27</sup> (a) Sastry, K.; et al. Collectins: pattern recognition molecules involved in first line host defense. *Curr. Opin. Immunol.* 1993, 5(1), 59-66; (b) Holmskov, U.; et al. Collectins: Collagenous C-Type lectins of the innate immune defense system. *Immunol. Today* 1994, 15(2), 67-74.



DC-SIGN<sup>28</sup> et les lectines bactériennes comme la FimH d'*Escherichia coli* (**Figure 1.6**) sont des exemples de protéines s'associant aux mannosides qui jouent un rôle important dans l'adhésion des pathogènes, fournissant un site actif pour l'infection de la cellule ou du tissu hôte.<sup>23</sup> Les interactions spécifiques entre les protéines liées à l'action d'un pathogène représentent des cibles thérapeutiques pour inhiber l'adhésion de ces pathogènes à leurs cellules hôtes.<sup>29</sup>



**Figure 1.6** Structure cristalline de la FimH K12 de *Escherichia coli* incorporant le puissant inhibiteur butyle  $\alpha$ Man (PDB 1UWF). Présence des tyrosines 48 et 137 formant une interaction hydrophobe.<sup>23</sup>

Les galectines sont des lectines se liant aux  $\beta$ -galactosides. Quatorze galectines ont été découvertes chez les mammifères à ce jour.<sup>30</sup> Les galectines interviennent lors d'événements biologiques variés. Plus particulièrement, la galectine-1 a un effet pro-apoptotique et active la production de lymphocytes T et la galectine-3 a un effet anti-

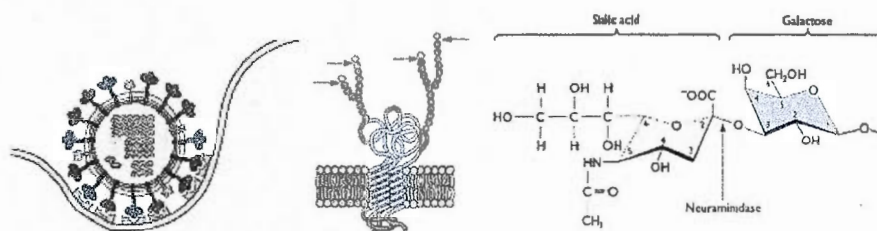
<sup>28</sup> (a) Geijtenbeek, T. B.; et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances transinfection of T cells. *Cell* **2000**, *100*(5), 587-597; (b) Alvarez, C. P.; et al. C-type lectins DC-SIGN and L-SIGN mediate cellular entry by Ebola virus in cis and trans. *J. Virol.* **2002**, *76*(13), 6841-6844; (c) Navarro-Sanchez, E.; et al. Dendritic-cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin is essential for the productive infection of human dendritic cells by mosquito-cell-derived dengue viruses. *EMBO Rep.* **2003**, *4*(7), 723-728.

<sup>29</sup> Karlsson, K.-A. Microbial recognition of target-cell glycoconjugates. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1995**, *5*(5), 622-635.

<sup>30</sup> Salameh, B. A.; et al. Thioureido N-acetyllactosamine derivatives as potent galectin-7 and 9N inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*(4), 1215-1220.

apoptotique et désactive la production de lymphocytes T.<sup>31</sup> Les galectines représentent une cible thérapeutique potentielle dans le traitement de certains cancers.

De manière générale, les lectines représentent une cible thérapeutique potentielle pour le développement d'inhibiteurs sélectifs. Par exemple, le cas de l'influenza où une hémagglutinine présente à la surface du virus possède une affinité particulière avec l'acide sialique, un saccharide attaché à plusieurs protéines à la surface des cellules hôtes (**Figure 1.7**).<sup>32</sup> L'oseltamivir est un inhibiteur commercialisé de cette interaction.



**Figure 1.7** Adhésion du virus de l'influenza à la cellule hôte par une interaction hémagglutinine-acide sialique.<sup>33</sup>

#### 1.4 INTÉRÊT DES GLYCOSIDES BIVALENTS

Les glycosides bivalents sont incontournables dans un contexte d'étude systématique des interactions multivalentes ligand-lectine. En effet, il est autant important de déterminer les propriétés biologiques de ligands bivalents envers une lectine donnée que celles des clusters et dendrimères glycosylés de valence plus élevée afin de concevoir des ligands polyvalents optimisés.<sup>5,19-22,34</sup>

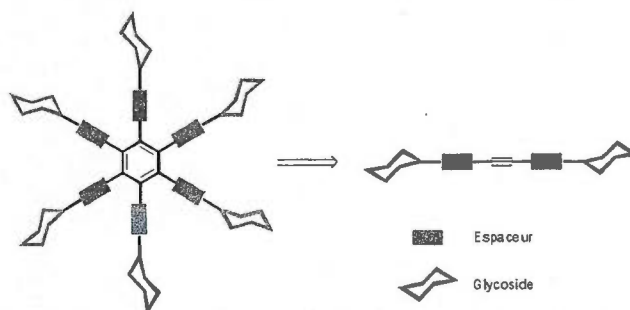
<sup>31</sup> Rabinovich, G. A.; et al. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends Immunol.* **2002**, 23(6), 313-320.

<sup>32</sup> Gamblin, S. J.; et al. Influenza Hemagglutinin and Neuraminidase Membrane Glycoproteins. *J. Biol. Chem.* **2010**, 285(37), 28403-28409.

<sup>33</sup> Tirée du site: <http://www.virology.ws/2009/05/04/influenza-virus-attachment-to-cells/> consulté le 20 mai 2011

<sup>34</sup> Pieters, R. J.; et al. Wedgelike Glycodendrimers as Inhibitors of Binding of Mammalian Galectins to Glycoproteins, Lactose Maxiclusters, and Cell Surface Glycoconjugates. *ChemBioChem* **2001**, 2(11), 822-830.

Certains glycosides bivalents peuvent servir d'intermédiaires synthétiques permettant d'accéder à des glycoclusters de valence plus élevée. Par exemple, les astérisques moléculaires hexavalents peuvent être obtenus par cyclotrimérisation de glycosides bivalents possédant un espaceur de type alcyne (**Figure 1.8**).<sup>16a,35,36,37</sup>



**Figure 1.8** Astérisques glycosylés via cyclotrimérisation d'alcynes bivalents glycosylés.

La synthèse de glycosides bivalents permet également d'accéder à certains mécanismes d'interaction telle que la réticulation ou bien la chélation de domaines de reconnaissance du carbohydrate correspondant sur des lectines multivalentes. La réticulation de lectines polyvalentes et la précipitation de réseaux réticulés sont des propriétés particulièrement intéressantes de l'utilisation de glycosides bivalents. L'organisation de tels réseaux réticulés dépend fortement de la géométrie et de la rigidité des ligands bivalents et des lectines utilisées.<sup>20,38,39,40,41</sup> Par exemple, il est possible d'obtenir des réseaux réticulés ou bien des réseaux linéaires (**Figure 1.9**).

<sup>35</sup> Roy, R.; et al. Transition metal catalyzed neoglycoconjugate syntheses. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71(4), 565-571.

<sup>36</sup> Dominique, R.; et al. Synthesis of 'Molecular Asterisks' via Sequential Cross-Metathesis, Sonogashira and Cyclotrimerization Reactions. *Synthesis* **2000**, 6, 862-868.

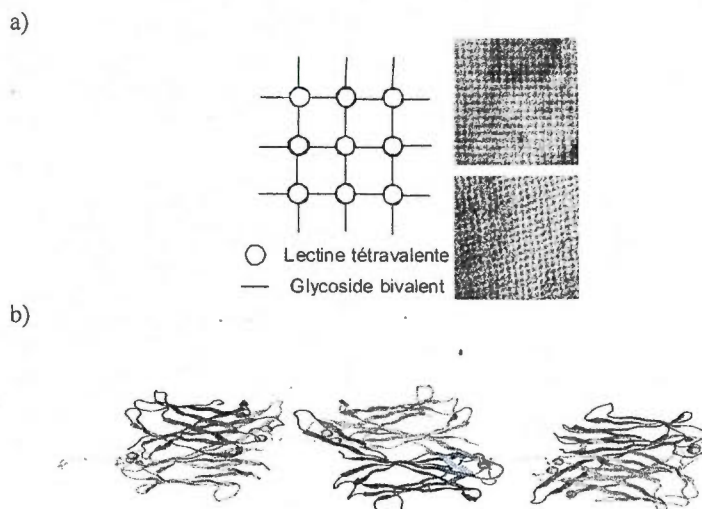
<sup>37</sup> Das, S. K.; et al. Transition Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions toward the Synthesis of  $\alpha$ -D-Mannopyranoside Clusters. *Methods Enzymol.* **2003**, 362, 3-17.

<sup>38</sup> Brewer, C. F. Binding and cross-linking properties of galectins. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, 1572, 255-262.

<sup>39</sup> Ahmad, N.; et al. Galectin-3 Precipitates as a Pentamer with Synthetic Multivalent Carbohydrates and Forms Heterogeneous Cross-Linked Complexes. *J. Biol. Chem.* **2004**, 279(12), 10841-10847.

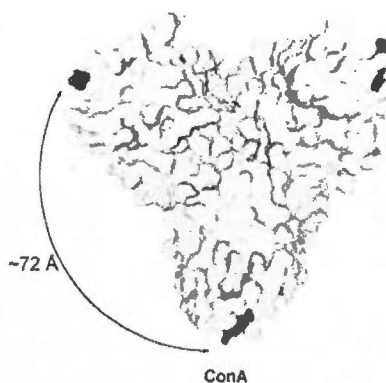
<sup>40</sup> Dam, T. K.; et al. Thermodynamic, Kinetic, and Electron Microscopy Studies of Concanavalin A and *Dioclea grandiflora* Lectin Cross-linked with Synthetic Divalent Carbohydrates. *J. Biol. Chem.* **2005**, 280(10), 8640-8646.

<sup>41</sup> Marotte, K.; et al. Synthesis and binding properties of divalent and trivalent clusters of the Lewis a disaccharide moiety to *Pseudomonas aeruginosa* lectin PA-IIL. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5(18), 2953-2961.



**Figure 1.9** a) Réseaux réticulés observés par microscopie électronique;<sup>40</sup> b) Modélisation moléculaire de BC2L-A en présence d'un mannoside bivalent réticulant rigide.<sup>20</sup>

La chélation de domaines de reconnaissance du saccharide correspondant sur une lectine polyvalente peut également être effectuée à partir de ligands bivalents. L'optimisation de l'espaceur devient un facteur clé pour obtenir une chélation efficace puisque la distance entre les sites actifs varie d'une lectine à l'autre. Par exemple, la Con A comme illustré ci-dessous (Figure 1.10).<sup>42</sup>



**Figure 1.10** Structure de la Con A et distance entre deux domaines de reconnaissance du saccharide correspondant.<sup>42</sup>

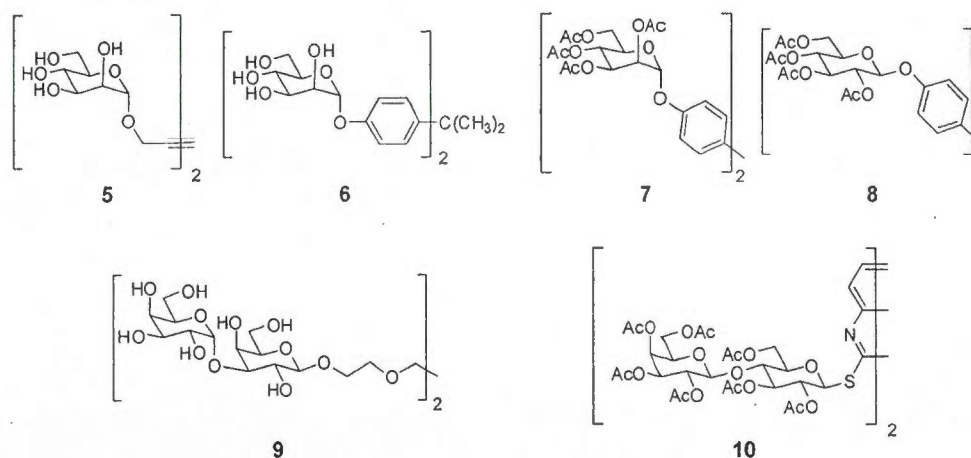
<sup>42</sup> Pieters, R. J. Maximising multivalency effects in protein-carbohydrate interactions, *Org. Biomol. Chem* **2009**, 7(10), 2013-2025.



## 1.5 TRAVAUX PRÉCÉDENTS SUR LES GLYCOSIDES BIVALENTS

Les glycosides bivalents ont été synthétisés par de nombreux groupes de recherche. Les stratégies synthétiques impliquées dans la production de telles molécules sont variées en fonction de l'architecture voulue. Cette section présente une revue de littérature non-exhaustive de la synthèse de glycosides bivalents. Dans certains cas, les activités biologiques envers différentes lectines sont également présentées.

La stratégie de synthèse la plus simple et la plus intuitive pour obtenir des glycosides bivalents symétriques consiste à effectuer une réaction de bis glycosylation sur un diol ou un dithiol (**Schéma 1.2**). Cette méthode a l'avantage d'être assez simple et d'obtenir directement des glycosides bivalents avec peu d'étapes synthétiques. Les mannosides **5** et **6** ont été obtenus dans des rendements respectifs de 65 % et 49 %, <sup>19,37</sup> les glycosides **7** et **8** avec des rendements de 28 %<sup>43</sup> et 47 %<sup>44</sup> et les disaccharides bivalents **9** et **10** avec des rendements de 57 %<sup>45</sup> et 72 %.<sup>46</sup>



**Schéma 1.2** Glycosides bivalents obtenus par bis-glycosylation.

<sup>43</sup> Hayes, W.; et al. One-pot synthesis of multivalent arrays of mannose mono- and disaccharides. *Tetrahedron* **2003**, 59(40), 7983-7996.

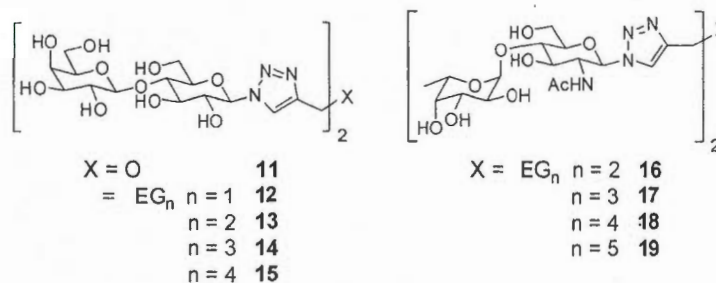
<sup>44</sup> Smits, E.; et al. Reliable method for the synthesis of aryl  $\beta$ -D-glucopyranosides, using boron trifluoride-diethyl ether as catalyst. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 24, 2873-2877.

<sup>45</sup> Lu, Y.-P.; et al. Synthesis of a divalent glycoside of an  $\alpha$ -galactosyl disaccharide epitope involved in the hyperacute rejection of xenotransplantation. *Carbohydr. Res.* **2001**, 334, 289-294.

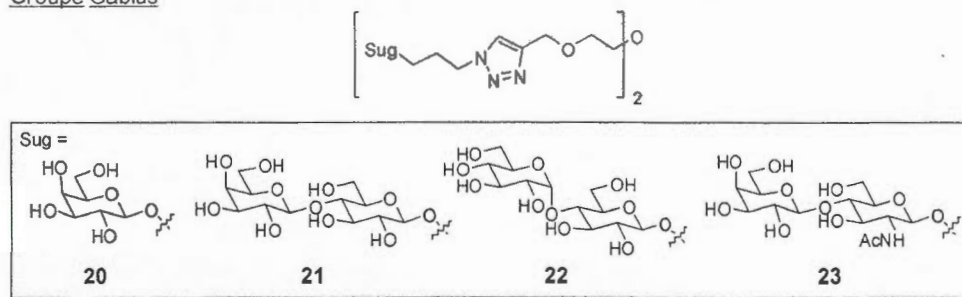
<sup>46</sup> Beldi, R.; et al. Efficient Diverse Approach for Quinoxaline-Derived Glycosylated and Morphinylated Analogs. *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, 48, 50-56.

Une autre stratégie synthétique permettant d'obtenir des glycosides bivalents symétriques et asymétriques est la réaction, dite « Click Chemistry », une cycloaddition 1,3 dipolaires catalysées par le  $\text{Cu}^I$  entre un groupement azoture et un groupement alcyne terminal. Les rendements sont généralement supérieurs à la méthode de bis glycosylation, voire pratiquement quantitatifs dans certains cas. La synthèse de glycosides bivalents symétriques implique l'utilisation d'un espaceur bis azoture ou bien bis propargylé. Les lactosides bivalents **11** - **15**,<sup>47</sup> les disaccharides bivalents **16** - **19**<sup>41</sup> et les glycosides bivalents **20** - **23**<sup>48</sup> ont été synthétisés avec des espaceurs de type éthylène glycol. La synthèse de glycosides bivalents à partir d'espaceurs de type éthylène glycol permet une plus grande flexibilité, mais améliore également la solubilité aqueuse de certains composés.

#### Groupe Roy



#### Groupe Gabius



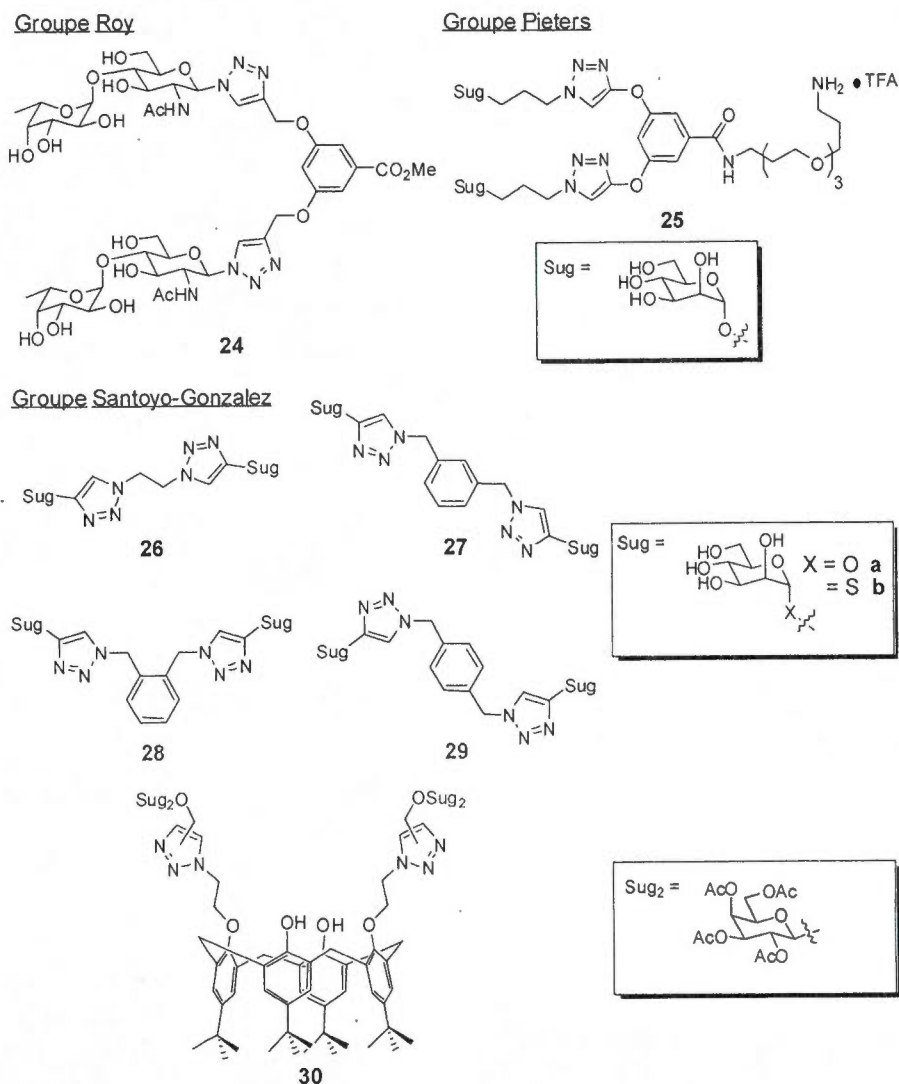
**Schéma 1.3** Glycosides bivalents symétriques obtenus par « Click Chemistry » à partir d'espaceurs de type éthylène glycol bis-propargylés.

D'autres types d'espaceurs peuvent être utilisés pour produire des glycosides bivalents symétriques (**Schéma 1.4**), par exemple des cycles aromatiques bis-propargylés ou

<sup>47</sup> Chabre, Y. M.; et al. Travaux non publiés. 2010.

<sup>48</sup> André, S.; et al. Glycocluster Design for Improved Avidity and Selectivity in Blocking Human Lectin/Plant Toxin Binding to Glycoproteins and Cells. *Mol. Pharmaceutics* **2010**, 7(6), 2270-2279.

bis-azoture de substitution variable (**24**<sup>41</sup>, **25**<sup>49</sup> et **26 – 29**<sup>50</sup>), ou bien un calixarène bisubstitué (**29**)<sup>51</sup>.



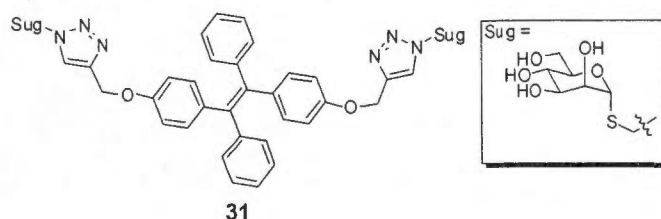
**Schéma 1.4** Glycosides bivalents symétriques obtenus par « Click Chemistry » à partir de cycles aromatiques de substitution variable et d'un calixarène bisubstitué.

<sup>49</sup> Pieters, R. J.; et al. Multivalent Carbohydrate Recognition on a Glycodendrimer-Functionalized Flow-Through Chip. *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1836-1844.

<sup>50</sup> Santoyo-Gonzalez, F.; et al. Click Multivalent Homogeneous Neoglycoconjugates – Synthesis and Evaluation of Their Binding Affinities. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *15*, 2441-2453.

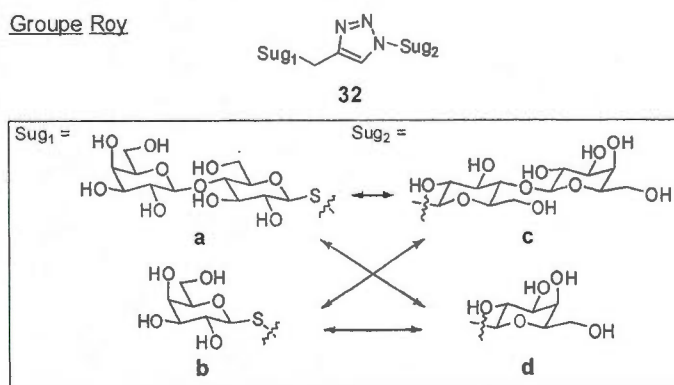
<sup>51</sup> Calvo-Flores, F. G.; et al. 1,3-Dipolar Cycloadditions as a Tool for the preparation of Multivalent Structures. *Org. Lett.* **2000**, *2*(16), 2499-2502.

Le glycoside bivalent **31** est un exemple d'utilisation de tels composés comme sondes fluorescentes permettant d'étudier les interactions protéine-saccharide.<sup>52</sup>

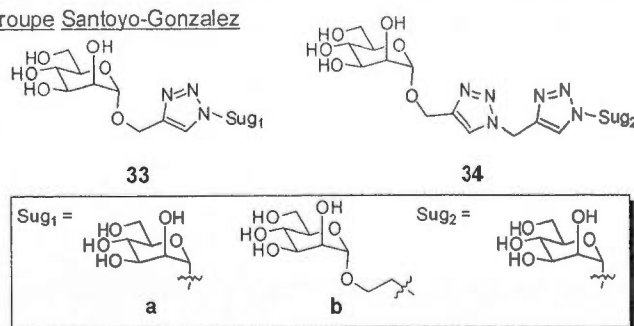


**Schéma 1.5.** Glycoside bivalent fluorescent obtenu par « Click Chemistry ».

Groupe Roy



Groupe Santoyo-Gonzalez



**Schéma 1.6** Glycosides bivalents mixtes obtenus par « Click Chemistry ».

La « Click Chemistry » offre la possibilité de synthétiser des glycosides bivalents mixtes ou asymétriques (Schéma 1.6), par exemple en combinant des thioglycosides

<sup>52</sup> Han, B.-H.; et al. Sugar-bearing tetraphenylethylene: novel fluorescent probe for studies of carbohydrate-protein interaction based on aggregation-induced emission. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2219-2226.

propargylés à des azotures de glycoside (32)<sup>53</sup> ou bien des mannosides propargylés à des azotures de mannoside (33 - 34)<sup>54</sup>. Les propriétés relatives d'inhibition de certains glycosides bivalents obtenus par « Click Chemistry » sont rapportées dans le **Tableau 1.1**.<sup>48, 50, 53, 54</sup>

**Tableau 1.1** Propriétés d'inhibition relatives de glycosides bivalents obtenus par « Click Chemistry ».

Entrée	Composé	Potentiel d'inhibition relatif	Lectine
Standard	D-Lactose	1	Gal-3
1	21	0.6	
2	32 bc	1.3	
Standard	$\alpha$ MeMan	1	Con A
6	26 a	1.30	
8	27 a	2.41	
10	28 a	2.04	
12	29 a	1.37	
14	33 a	1.64	
15	34	1.41	

La réaction de métathèse entre deux oléfines est une autre stratégie synthétique permettant d'obtenir des glycosides bivalents symétriques. Divers glycosides ont été synthétisés selon cette méthodologie (**Schéma 1.7**).<sup>35,55,56</sup>

<sup>53</sup> Giguère, D.; et al. Synthesis of stable and selective inhibitors of human galectins-1 and -3. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16(16), 7811-7823.

<sup>54</sup> Santoyo-Gonzalez, F.; et al. Click Multivalent Heterogeneous Neoglycoconjugates – Modular Synthesis and Evaluation of Their Binding Affinities. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 15, 2454-2473.

<sup>55</sup> Dominique, R.; et al. Alkenyl O- and C-glycopyranoside homodimerization by olefin metathesis reaction. *Chem. Commun.* **1998**, 22, 2437-2438.

<sup>56</sup> Gan, Z.; et al. Facile Preparation of Divalent Sialoside Derivatives by Olefin Metathesis Reaction. *Tetrahedron* **2000**, 56(11), 1423-1428.



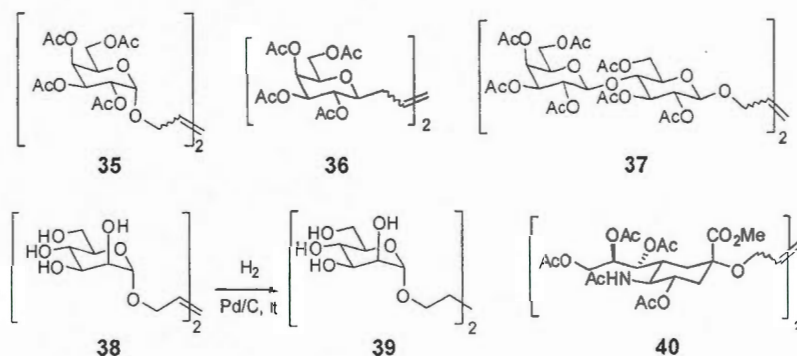


Schéma 1.7 Glycosides bivalents symétriques obtenus par métathèse.

Le mannoside **39** possède une activité d'inhibition 6.8 fois supérieure à celle de  $\alpha$ MeMan dans l'héماغglutination d'érythrocytes de lapin par Con A.<sup>57</sup>

Le couplage catalysé au palladium de Sonogashira permet d'obtenir des glycosides bivalents possédant un espaceur rigide. La polyvalence et l'efficacité de cette réaction sur une variété de substrats permettent d'obtenir des petites bibliothèques de glycosides bivalents. Cette réactivité entre deux groupements fonctionnels orthogonaux permet d'accéder autant à des glycosides bivalents asymétriques (Schéma 1.8) que symétriques (Schéma 1.9) en construisant les matériaux de départ de manière appropriée.<sup>19,35</sup>

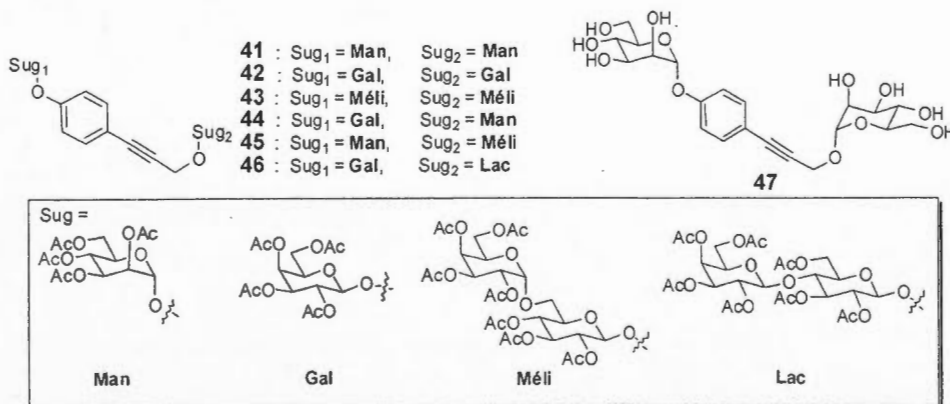


Schéma 1.8 Glycosides bivalents asymétriques obtenus par couplage de Sonogashira.<sup>35,57</sup>

<sup>57</sup> Roy, R.; et al. Synthesis of "Sugar-Rods" with Phytohemagglutinin Cross-Linking Properties by Using the Palladium-Catalyzed Sonogashira Reaction. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*(10), 1757-1762.

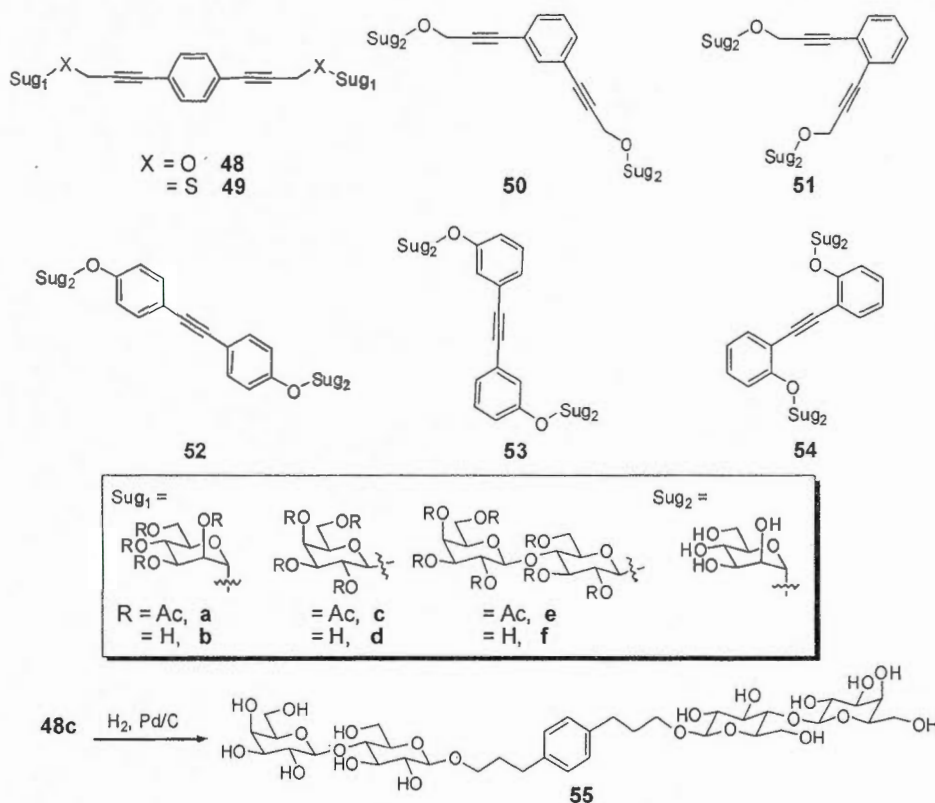


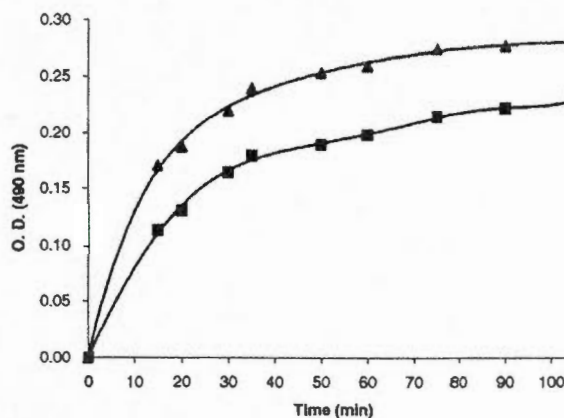
Schéma 1.9 Glycosides bivalents symétriques obtenus par couplage de Sonogashira.<sup>19,21,35,53,57,58</sup>

Les propriétés relatives d'inhibition de certains glycosides bivalents obtenus par couplage de Sonogashira sont rapportées dans le **Tableau 1.2**.<sup>53,57</sup> La capacité réticulante des mannosides 'rigides' 47 et 48b envers Con A est illustrée à la **Figure 1.11**.<sup>57</sup>

**Tableau 1.2** Propriétés d'inhibition relatives de glycosides bivalents obtenus par couplage de Sonogashira.

Entrée	Composé	Potentiel d'inhibition relatif	Lectine
Standard	$\alpha$ MeMan	1	Con A
1	47	12.4	
2	48b	24.8	
Standard	D-Lactose	1	Gal-3
3	49 d	<0.16	
	f	2.6	

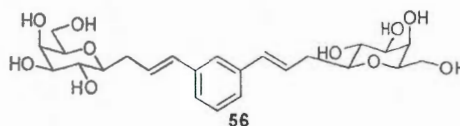
<sup>58</sup> Gan, Z.; et al. Transition metal-catalyzed syntheses of 'rod-like' thioglycoside dimers. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41(8), 1155-1158.



**Figure 1.11** Microturbidimétrie démontrant les propriétés réticulantes des mannosides bivalents **47** (Δ) et **48b** (◻) en présence de Con A.<sup>57</sup>

L'augmentation de la densité optique (O. D.) implique la formation et l'augmentation de la taille d'aggrégats Con A-Ligand.

Le couplage catalysé au palladium de Heck permet d'obtenir des glycosides bivalents symétriques, comme illustré ci-dessous (**Schéma 1.10**).



**Schéma 1.10** Glycoside bivalent symétrique obtenu par couplage de Heck.<sup>53,59</sup>

Le couplage oxydatif de Glaser est une autre méthodologie permettant d'accéder à des architectures bivalentes symétriques possédant des espaceurs rigides (**Schéma 1.11**). Les propriétés réticulantes de **57** ont été démontrées envers BC2L-A (**Figure 1.9b**) dans de précédents travaux.<sup>20</sup> Les propriétés relatives d'inhibition de certains glycosides bivalents obtenus par couplage oxydatif de Glaser sont rapportées dans le **Tableau 1.3**.<sup>21,53,60</sup>

<sup>59</sup> Giguère, D.; et al. Inhibitory potential of chemical substitutions at bioinspired sites of β-D-galactopyranose on neoglycoprotein/cell surface binding of two classes of medically relevant lectins. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*(10), 3280-3287.

<sup>60</sup> Roy, R.; et al. Palladium-Mediated Oxidative Homocoupling of Prop-2-ynyl Glycosides: Application Toward the Synthesis of Symmetrical Conjugated Sugar Dienes. *Synthesis* **2001**, *7*, 1049-1052.



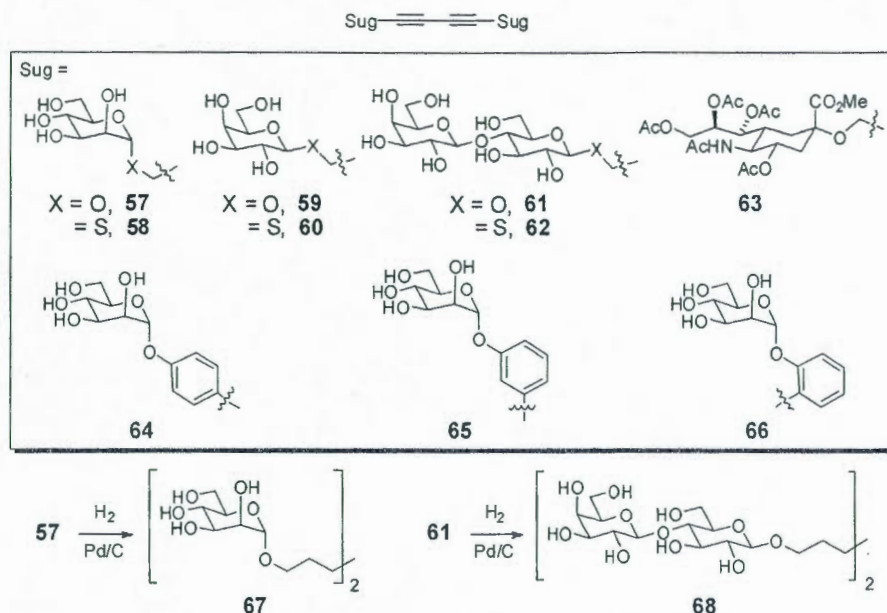
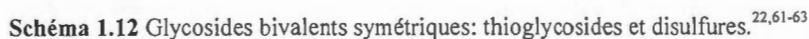


Schéma 1.11 Glycosides bivalents symétriques obtenus par couplage oxydatif de Glaser.<sup>20,21,53,58,60</sup>

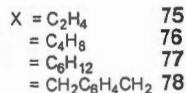
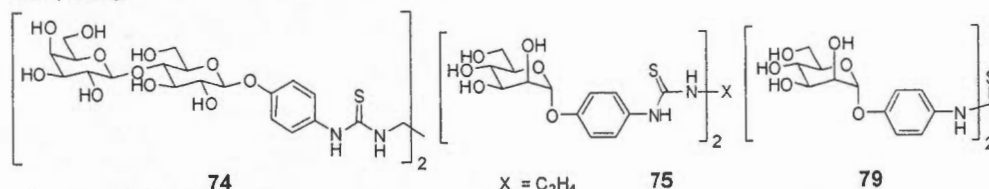
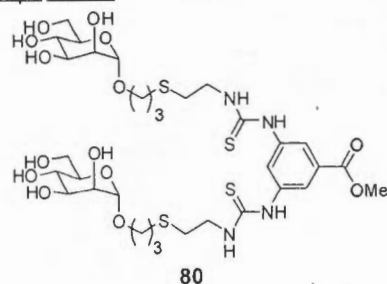
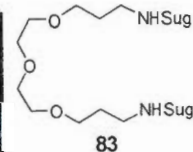
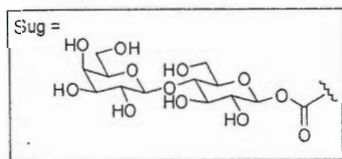
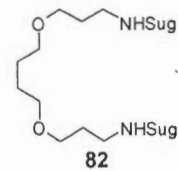
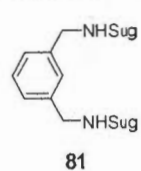
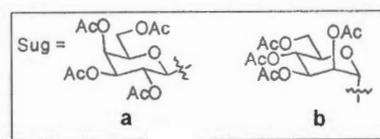
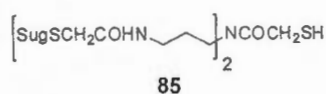
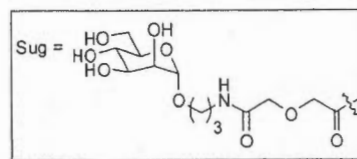
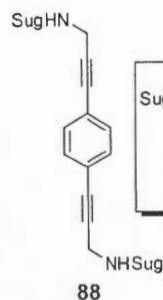
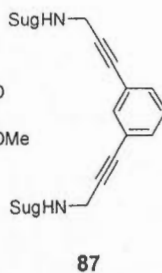
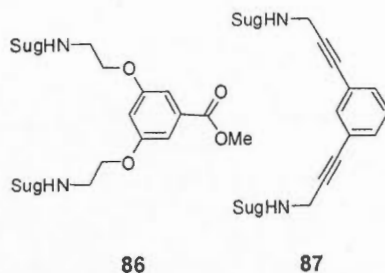
Tableau 1.3 Propriétés d'inhibition relatives de glycosides bivalents obtenus par couplage de Glaser.

Entrée	Composé	Potentiel d'inhibition relatif	Lectine
Standard	$\alpha$ MeMan	1	Con A
1	<b>57</b>	9	
Standard	D-Lactose	1	Gal-3
2	<b>60</b>	<0.16	
3	<b>61</b>	4.2	
4	<b>62</b>	5	
5	<b>68</b>	4.3	

Il a été démontré expérimentalement que la rigidité de l'espaceur peut influencer les interactions lectine-ligand. Ainsi, le ligand rigide **57** possède un  $K_d$  dix fois supérieur à celui de  $\alpha$ MeMan et du ligand flexible **67** dans la liaison avec la lectine bactérienne de *Burkholderia cenocepacia* BC2L-A.<sup>20</sup> Ces résultats sont contradictoires avec ceux obtenus à partir de Con A où **67** semblait meilleur.<sup>40</sup>



<sup>68</sup> Pieters, R. J. Intervention with Bacterial Adhesion by Multivalent Carbohydrates. *Med. Res. Rev.* **2007**, 27(6), 796-816.

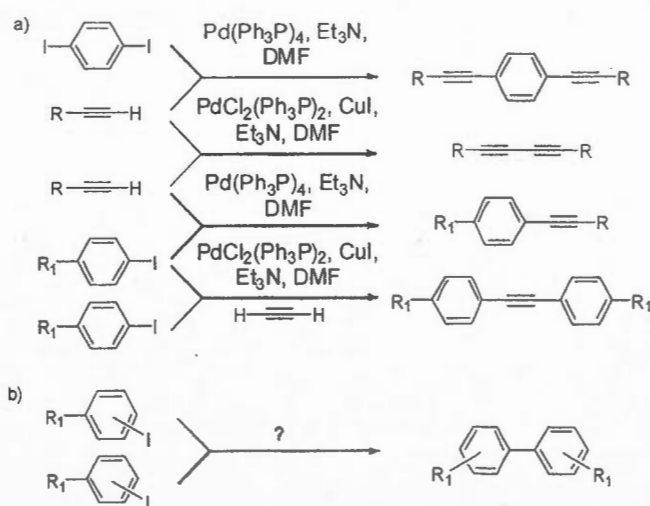
Groupe RoyGroupe PietersGroupe GabiusSchéma 1.13 Glycosides bivalents symétriques: thiourées et carbamates.<sup>40,42,64-66</sup>Groupe Santoyo-GonzalezGroupe PietersSchéma 1.14 Glycosides bivalents symétriques: amides.<sup>65,66</sup>

Les glycosides bivalents sont présentés en grande variété dans la littérature. Cela démontre l'intérêt particulier porté par la communauté scientifique, plus particulièrement les

glycochimistes, envers ce type de ligand dans l'étude des interactions saccharide-lectine. Il est donc nécessaire de poursuivre la synthèse de tels composés selon différentes architectures et différents substrats glycosidiques afin de compléter et systématiser les études précédentes.

## 1.6 COUPLAGES ORGANOMÉTALLIQUES ET COMPOSÉS BIARYLES

Les couplages organométalliques sont des réactions très utiles en chimie organique pour la formation de lien carbone-carbone. Dans le cadre de la production de glycosides bivalents, la synthèse de matériaux de départ possédant des groupements fonctionnels adaptés permet d'accéder à des architectures inédites en exploitant la réactivité des métaux de transition tels que le palladium ou bien le cuivre. Parmi la grande variété de réactions organométalliques, les couplages de Sonogashira et de Glaser ont précédemment été exploités afin de produire des glycosides bivalents (**Schéma 1.15a**).<sup>16a,19,35</sup> Toutefois, aucune de ces stratégies organométalliques n'a permis d'accéder à des glycosides bivalents possédant des espaceurs de type aryle-aryle (**Schéma 1.15b**). Seuls deux exemples de glycosides bivalents avec un espaceur biaryle, obtenus par bis-glycosylation, ont été publiés par le passé. Il s'agit du mannoside **7** et du glucoside **8**.



**Schéma 1.15** Couplages variés catalysés au palladium(0) et au cuivre(I) impliquant les groupements aryle et alcyne entre glycosides R et R<sub>1</sub>: a) Couplages de Sonogashira et Glaser précédemment décrits; b) Couplage permettant l'obtention d'un espaceur de type aryle-aryle.<sup>16a,19,35</sup>



La synthèse de composés biaryles est d'une importance capitale dans plusieurs champs de la chimie moderne, par exemple comme matériaux de construction nécessaires à la production de molécules pharmaceutiques et de produits naturels, de produits agrochimiques ou de catalyseurs asymétriques.<sup>69</sup> Plusieurs stratégies synthétiques faisant intervenir la catalyse par des métaux de transition ont été développées afin de répondre aux besoins des marchés pour de telles molécules. Parmi celles-ci, des réactions ayant fait l'objet de prix Nobel comme les couplages de Heck, Suzuki ou bien Negishi, mais également la réaction centenaire de Ullmann, se démarquent.<sup>70</sup> Les biaryles symétriques sont aisément préparés à partir d'halogénures d'aryle en utilisant les conditions de Ullmann.<sup>69,71</sup> Les conditions initiales de Ullmann nécessitaient les quantités stoechiométriques de cuivre, mais les couplages modernes de Ullmann se font dans des conditions réductrices catalysées au palladium.<sup>72</sup> Les méthodes de fonctionnalisation C-H peuvent également produire des composés biaryles. Toutefois, les faibles régiosélectivités d'activation C-H ou bien une plus grande charge de catalyseur utilisée limitent ces méthodes.<sup>73</sup>

<sup>69</sup> a) Hassan, J.; et al. Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chem. Rev.* **2002**, 102(5), 1359-1470; b) Bringmann, R. W.; et al. The Directed Synthesis of Biaryl Compounds: Modern Concepts and Strategies. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29(9), 977-991; c) Sainsbury, M.; et al. Modern methods of aryl-aryl formation. *Tetrahedron* **1980** 36(23), 3327-3359.

<sup>70</sup> a) Wu, X.-F.; et al. From Noble Metal to Nobel Prize: Palladium-Catalyzed Coupling Reactions as Key Methods in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49(48), 9047-9050; b) Ullmann, F. New formation of diphenylamine derivatives. *Ber. Deutsch. Chem. Gesell.* **1903**, 36, 2382-2384.

<sup>71</sup> Fanta, P. E. The Ullmann Synthesis of Biaryls. *Synthesis* **1974**, 1, 9-21.

<sup>72</sup> a) Yu, M.; et al. Synthesis of 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepines and biaryls by palladium-catalyzed Ullmann reaction. *Tetrahedron* **2009**, 65(17), 3409-3416; b) Pachon, L. D.; et al. Electroreductive Palladium-Catalyzed Ullmann Reactions in Ionic Liquids: Scope and Mechanism. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348(12/13), 1705-1710; c) Qafisheh, N.; et al. Highly Selective Pd-Catalyzed Reductive Coupling of Substituted Haloarenes with Supported Phase-Transfer Catalyst using Zn as the Reducing Agent. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344(10), 1079-1083; d) Penalva, J. H.; et al. Direct homocoupling of aryl halides catalyzed by palladium. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(17), 2559-2560; e) Hennings, D. D.; et al. Palladium-Catalyzed (Ullmann-Type) Homocoupling of Aryl Halides: A Convenient and General Synthesis of Symmetrical Biaryls via Inter- and Intramolecular Coupling Reactions. *Org. Lett.* **1999**, 1(8), 1205-1208.

<sup>73</sup> Chen, X.; et al. Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48(28), 5094-5115.

## 1.7 OBJECTIFS

Considérant les rendements relativement faibles référencés pour la production des glycosides bivalents **7** et **8** (28 % et 47 %), le développement d'une nouvelle méthodologie polyvalente est crucial afin d'accéder à des glycosides bivalents possédant un espaceur biaryle. Une approche synthétique faisant intervenir une catalyse électroréductrice au palladium a été préconisée dans ce travail afin de produire de telles molécules.

Ce travail porte principalement sur la production d'une méthodologie de couplage catalysée au palladium de type Ullmann pour la production de glycosides bivalents symétriques. L'objectif est donc d'améliorer les rendements par rapport aux méthodes de bis-glycosylation en optimisant des conditions réactionnelles de Ullmann par catalyse électroréductrice au palladium.

Dans un deuxième volet, le couplage de Sonogashira est exploité afin de produire des glycosides bivalents à partir d'espaceurs de type éthylène glycol propargylés.

L'objectif ultime de ce travail est de développer des méthodologies synthétiques capables de fournir des glycosides bivalents variés afin de constituer une petite bibliothèque de ligands potentiellement actifs envers diverses lectines. Tout ceci dans un cadre plus général d'étude des interactions saccharide-lectine.



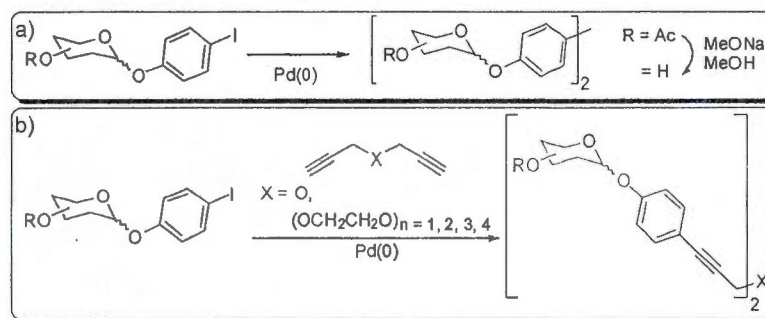
## CHAPITRE II

### SYNTHÈSES PRÉALABLES

#### 2.1 STRATÉGIE DE SYNTHÈSE DE GLYCOSIDES BIVALENTS

La stratégie de synthèse privilégiée pour la production de glycosides bivalents possédant un espaceur biaryle est le couplage de type Ullmann catalysé au palladium (Schéma 2.1a). En premier lieu, les conditions réactionnelles ont été optimisées, puis la réaction a été effectuée sur divers substrats saccharidiques peracétylés. Parmi ceux-ci, les mannosides ont été déprotégés par transestérification.

La production de glycosides bivalents possédant des espaceurs de type éthylène glycol de longueur variable a été effectuée par couplage de Sonogashira (Schéma 2.1b).



**Schéma 2.1** a) Synthèse de glycosides bivalents symétriques par couplage de type Ullmann catalysé au palladium à partir d'iodo-aryles glycosides. b) Synthèse de glycosides bivalents symétriques par couplage de Sonogashira à partir de glycosides iodo-aryles et d'espaceurs de type éthylène glycol propargylés.

#### 2.2 SYNTHÈSE DES MATÉRIAUX DE DÉPART

La synthèse des matériaux de départ a été effectuée par glycosidation sur divers saccharides avec une variété d'iodophénols (Schéma 2.2 - 2.3). Les 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside de *p*- (90),<sup>57</sup> *m*- (91) et *o*- (92) iodophényles ont été synthétisés selon la littérature.<sup>16a</sup>

Le 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranoside de *p*-iodophényle (**94**)<sup>74</sup> et le 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranoside de *p*-iodophényle (**96**)<sup>57,75</sup> ont été préparés en accord avec la littérature en conditions de catalyse par transfert de phase. Le 2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\beta$ -D-xylopyranoside de *p*-iodophényle (**98**) a été obtenu par glycosidation du bromure de glycosyle correspondant avec le *p*-iodophénol en conditions de catalyse par transfert de phase avec un rendement de 70 %.<sup>76</sup> Le 2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-xylopyranoside de *p*-iodophényle (**99**) a été synthétisé par glycosidation du xylose per-*O*-acétylé promue par l'acide triflique avec le *p*-iodophénol avec un rendement de 65%.

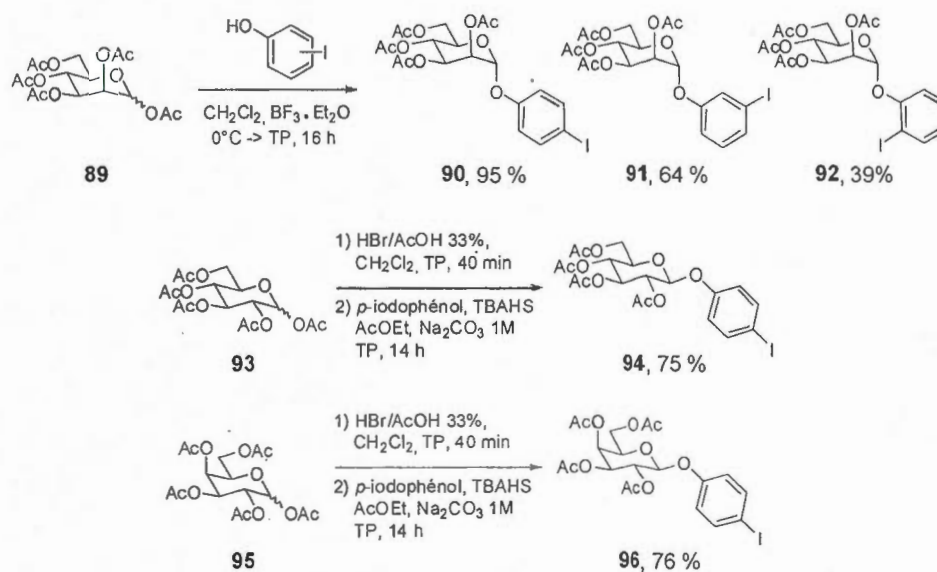


Schéma 2.2 Synthèse de glycosides iodoaryles: mannosides **90** - **92**, glucoside **94** et galactoside **96**.

<sup>74</sup> Learmonth, D. A. A Novel, Convenient Synthesis of the 3-*O*- $\beta$ -D- and 4'-*O*- $\beta$ -D-Glucopyranosides of *trans*-Reservatrol. *Synth. Commun.* **2004**, 34(9), 1565-1575.

<sup>75</sup> a) Orlandi, S.; et al. Synthesis of some oligopyridine-galactose conjugates and their metal complexes: a simple entry to multivalent sugar ligands. *Tetrahedron* **2005**, 61(42), 10048-10060; b) Kleine, H. P.; et al. Phase-transfer-catalyzed synthesis of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosides. *Carbohydr. Res.* **1985**, 142(2), 333-337.

<sup>76</sup> a) Roy, R.; et al. Phase-Transfer Catalyzed Anomeric Nucleophilic Substitutions with D-Xylopyranosyl Halides. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, 16(9), 1281-1292; b) Roy, R.; et al. Stereospecific Synthesis of Aryl  $\beta$ -D-N-Acetylglucopyranosides by Phase transfer Catalysis. *Synthetic Commun.* **1990**, 20(14), 2097-2102.

L'hepta-*O*-acétyl- $\beta$ -lactoside de *p*-iodophényle (**101**),<sup>77</sup> l'hepta-*O*-acétyl- $\beta$ -maltoside de *p*-iodophényle (**103**)<sup>77</sup> et l'hepta-*O*-acétyl- $\beta$ -mélbioside de *p*-iodophényle (**105**)<sup>57</sup> ont été obtenus par des méthodologies conventionnelles de glycosidation. Le manque à gagner au point de vue des rendements est explicable entre autre par l'obtention de l'anomère non désiré, mais aussi par des dégradations du produit de départ, en particulier des dé-*O*-acétylations aléatoires en présence d'eau résiduelle ou bien par clivage du lien glycosidique pour les disaccharides. L'usage de tamis moléculaire pour éliminer l'eau résiduelle augmente les rendements pour les monosaccharides, mais peu pour les disaccharides. Toutefois, cela complique un peu les procédures expérimentales. Les rendements obtenus ont été jugés satisfaisants, compte tenu du fait que la plupart des matériaux de départ sont connus dans la littérature.

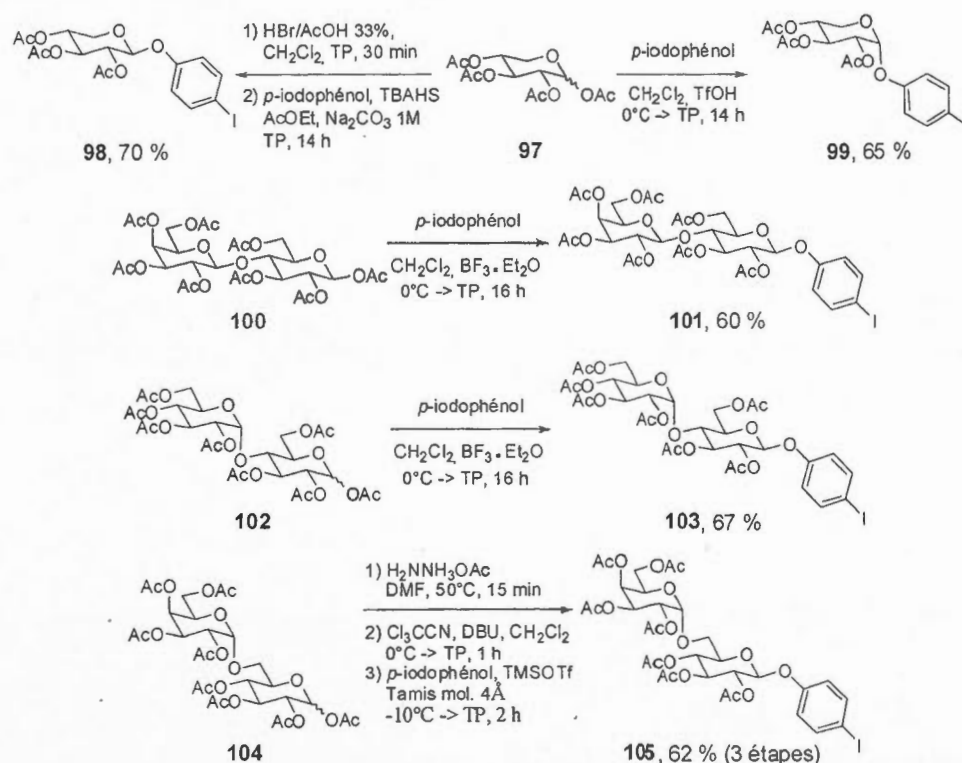


Schéma 2.3 Synthèse de glycosides iodoaryles: xylosides **98** et **99**, lactoside **101**, maltoside **103** et mélbioside **105**.

<sup>77</sup> Dea, I. C. M. Aryl glycosides of oligosaccharides Part II. Bromo-, chloro-, and iodo-phenyl  $\beta$ -D-glycosides of some disaccharides. *Carbohydr. Res.* 1970, 12(2), 297-299.



## CHAPITRE III

### COUPLAGE DE TYPE ULLMANN CATALYSÉ AU PALLADIUM

#### 3.1 OPTIMISATION DES CONDITIONS RÉACTIONNELLES

Des conditions initiales ont été développées pour effectuer une réaction de couplage électroréductif catalysé au palladium sur le composé **90**. Cette réaction initiale a servi de point de départ pour l'optimisation des conditions réactionnelles (**Tableau 3.1**). Initialement, le  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  a été utilisé comme catalyseur et le AcOK a été utilisé comme ligand. Ces réactifs initiaux sont tirés de procédures bien connues pour les couplages de Ullmann catalysés au palladium.<sup>72a</sup> Le TBABr a été utilisé comme additif et co-agent réducteur (via une élimination de Hoffmann) et sert également à minimiser la réaction d'hydro-déhalogénéation compétitrice.<sup>72c,72d,78</sup> La réaction fut effectuée sur le composé **90** dans le *N,N*-diméthylformamide à 130 °C dans une verrerie standard sous condensateur. De plus hautes sélectivités pour le produit biaryle ont été observées à ces températures.<sup>72c,78c</sup> La première tentative d'homocouplage a permis d'obtenir le composé **113** avec un rendement de 30 % (Essai 1). Le produit secondaire majoritaire obtenu lors de cette réaction provenait de l'hydro-déhalogénéation de **90** en 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside de phényle, qui est un composé décrit dans la littérature<sup>79</sup>. Ensuite, d'autres sources de palladium ont été testées comme catalyseurs de la réaction (Essais 1 - 4) et le  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  représentait le catalyseur le plus prometteur pour fournir le mannoside bivalent **113** avec de bons rendements. L'agent réducteur (ou ligand) a ensuite été optimisé (Essais 5 - 14) et la triéthylamine a amélioré légèrement les rendements tout en fournissant une réaction plus propre comparativement aux autres bases utilisées. La température fut ensuite diminuée optimalement à 110 °C (Essais 15 - 16), ce qui a permis une augmentation du rendement jusqu'à 87 % en limitant la décomposition et l'hydro-déhalogénéation de **90**. L'anion du

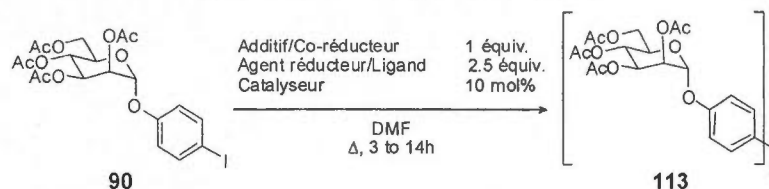
<sup>78</sup> a) Satyanarayana, G.; et al. Unsymmetrical Biaryls by Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Halides with Internal Reduction. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 33, 5543-5552; b) Mukhopadhyay, S.; et al. Kinetics and mechanism of heterogeneous palladium-catalyzed coupling reactions of chloroaryls in water. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 11, 2481-2484; c) Mukhopadhyay, S.; et al. Heterogeneous Pd-Catalyzed Biphenyl Synthesis under Moderate Conditions in a Solid-Liquid Two-Phase System. *Org. Process Res. & Devel.* **2002**, 6(3), 297-300.

<sup>79</sup> Yamanoi, T.; et al. The catalytic synthesis of aryl *O*-glycosides using triaryloxyboranes. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(24), 4009-4011.



tétrabutylammonium n'a pas d'influence sur le rendement de la réaction (Essai 17) et l'usage du TBABr est crucial lorsque la réaction d'homocouplage est effectuée avec de la triéthylamine, car seules des traces de **113** ont été obtenues avec les conditions décrites dans l'essai 18. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec 2.5 équivalents de triéthylamine (Essais 19 - 20). Finalement, la charge en catalyseur fut diminuée jusqu'à 5 mol % pour fournir le mannoside bivalent **113** avec un rendement similaire de 90 % (Essai 21).

**Tableau 3.1** Optimisation de l'homocouplage catalysé au palladium du mannoside iodophényle **90** pour former le mannoside bivalent **113**.



Essai	Additif (Co-agent réducteur)	Ligand (ou réducteur pour Et <sub>3</sub> N)	Catalyseur	Δ (°C)	Rendement <b>113</b> (%) <sup>a,b</sup>
1	TBABr	AcOK	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	130	30
2	TBABr	AcOK	Pd(dba) <sub>2</sub>	130	40
3	TBABr	AcOK	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	130	57
4	TBABr	AcOK	Pd(OAc) <sub>2</sub>	130	64
5	TBABr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	130	0
6	TBABr	Et <sub>3</sub> NH	Pd(OAc) <sub>2</sub>	130	0
7	TBABr	Pyridine	Pd(OAc) <sub>2</sub>	130	0
8	TBABr	4-DMAP	Pd(OAc) <sub>2</sub>	130	0
9	TBABr	DBU	Pd(OAc) <sub>2</sub>	130	0
10	TBABr	PPh <sub>3</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	130	26
11	TBABr	AcOK/PPh <sub>3</sub> <sup>c</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	130	60
12	TBABr	NaOAc	Pd(OAc) <sub>2</sub>	130	56
13	TBABr	NaHCO <sub>3</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	130	68
14	TBABr	Et <sub>3</sub> N	Pd(OAc) <sub>2</sub>	130	67
15	TBABr	Et <sub>3</sub> N	Pd(OAc) <sub>2</sub>	110	87
16	TBABr	Et <sub>3</sub> N	Pd(OAc) <sub>2</sub>	90	75
17	TBAI	Et <sub>3</sub> N	Pd(OAc) <sub>2</sub>	110	84
18	-	Et <sub>3</sub> N	Pd(OAc) <sub>2</sub>	110	traces
19	TBABr	Et <sub>3</sub> N <sup>d</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	110	82
20	TBABr	Et <sub>3</sub> N <sup>e</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	110	61
21	TBABr	Et <sub>3</sub> N	Pd(OAc) <sub>2</sub> <sup>f</sup>	110	90

<sup>a</sup> Les réactions ont été suivies par C.C.M. jusqu'à consommation complète du matériau de départ (3 – 14 h); <sup>b</sup> Les rendements réfèrent au produit pur isolé; <sup>c</sup> 0.21 équivalents de PPh<sub>3</sub> ont été utilisés comme ligand; <sup>d</sup> 1.5 équivalents de Et<sub>3</sub>N ont été utilisés; <sup>e</sup> 1.1 équivalents de Et<sub>3</sub>N ont été utilisés; <sup>f</sup> 5 mol % de catalyseur ont été utilisés.



La réaction optimisée a également été effectuée dans un tube scellé et sous irradiation par micro-ondes avec pour but de minimiser le temps réactionnel. Pour ces deux autres conditions, le temps réactionnel a été diminué de l'ordre de 50 % (de 3.5 à 2 h), mais une diminution de 20 % au niveau des rendements fut constatée en raison de la réaction compétitrice d'hydro-déhalogénéation. La réaction optimisée a également été tentée sur le 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside de *p*-bromophényle, mais seulement des traces du produit d'homocouplage **113** étaient obtenues après un long temps réactionnel (48 h).

### 3.2 CHAMP D'APPLICATION EN UTILISANT D'AUTRES SUBSTRATS

Les conditions réactionnelles précédemment optimisées étaient utilisées pour effectuer l'homocouplage sur les substrats **94**, **96**, **98**, **99**, **101**, **103** et **105** pour fournir les glycosides bivalents **114** – **120** (Tableau 3.2). Les glycosides bivalents issus de monosaccharides ont été obtenus avec des rendements légèrement supérieurs à ceux issus de disaccharides. La réaction a également été réalisée sous irradiation par micro-ondes sur les divers substrats, ce qui a eu pour effet de diminuer les temps réactionnels de moitié, mais encore avec des diminutions de l'ordre de 20 à 30 % au niveau des rendements. Il n'y a pas de différences significatives de réactivité entre les  $\alpha$  et  $\beta$  glycosides iodophényle, car des rendements similaires ont été obtenus pour les deux anomères (essais 5 - 8).

La méthodologie optimisée a également été appliquée sur les mannosides ionophényle **91** et **92** (Tableau 3.3). Ces réactions ont fourni le 3,3'-bis-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyloxy)biphényle **121** avec un rendement de 94 % et le 2,2'-bis-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyloxy)biphényle **122** avec un rendement de 33 % (essais 3 et 5). L'irradiation par micro-ondes permet une diminution du temps réactionnel pour la synthèse de **121**, mais avec une diminution significative du rendement. Le temps requis pour la conversion du dérivé *o*-iodophényle **92** en **122** était beaucoup plus long que pour les mannosides **113** et **121**. Le rendement plus faible obtenu pour la synthèse de **122** est probablement explicable par la gêne stérique au niveau du site réactionnel. Dans le cas particulier de la synthèse de **122**, l'irradiation par micro-ondes est une alternative appropriée à la réalisation de l'expérience dans de la verrerie standard utilisant un condensateur, car le

temps réactionnel requis pour la consommation complète de **92** a été diminué de 24 à 4 h avec des rendements similaires (essais 5 et 6).

Les biaryles *o*-substitués sont sujets à des restrictions d'angle significatives autour du lien aryle-aryle, ce qui introduit le concept d'atropoisomérisation. Ce phénomène a été étudié pour la synthèse de ligands chiraux basés sur le [1,1'-binaphtalène]-2,2'-diol (BINOL)<sup>80</sup> et a précédemment été décrit pour la synthèse de bisphénols.<sup>81</sup> L'homocouplage de **92** pourrait introduire de l'atropoisomérisation au niveau de l'espaceur biaryle *o*-substitué, produisant ainsi le composé **122** sous forme de deux diastéréoisomères. Il semble qu'un seul diastéréoisomère ait été isolé, comme observé dans les analyses RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (Voir Chapitre VI: Caractérisation de **122**). La libre rotation au niveau du lien biphényle est improbable à température pièce et même jusqu'à 100°C.<sup>81c</sup> Il est possible que la chiralité, les effets stériques et électroniques du saccharide à proximité aient induit une chiralité sur le site réactif durant la réaction d'homocouplage, ce qui favorise un diastéréoisomère par rapport à l'autre. Les couplages atroposélectifs intermoléculaires de biaryles ont été décrits récemment,<sup>80,82</sup> mais le rendement faible obtenu pour **122** ne permet pas de confirmer l'hypothèse d'homocouplage atroposélectif. Le mécanisme proposé de l'homocouplage est présenté dans le Schéma 3.1.<sup>72c</sup> La réduction du Pd<sup>II</sup> en Pd<sup>0</sup> peut être effectuée par la Et<sub>3</sub>N ou bien le TBABr (via une élimination de Hoffmann formant Et<sub>3</sub>N in situ).

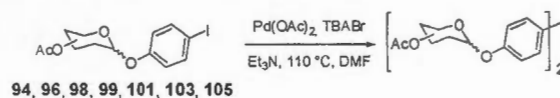
Afin d'évaluer le potentiel réticulant des mannosides bivalents envers des lectines multivalentes, les groupements hydroxyles acétylés des mannosides bivalents **113**, **121** et **122** ont été déprotégés par transestérification dans des conditions de Zemplén (MeONa, MeOH) dans des rendements presque quantitatifs (90 à 95 %) (Tableau 3.3). Le mécanisme de la transestérification de Zemplén est présenté dans le Schéma 3.2.

<sup>80</sup> Bringmann, G.; et al. Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*(34), 5384-5427.

<sup>81</sup> a) Tsubaki, K.; et al. Synthesis of chiral 2,2'-dimethyl-1,1'-binaphtyl-8,8'-diamine and barriers of atropisomerization of the related binaphtyls. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*(8), 1017-1021; b) Ottaviani, P.; et al. Atropisomerism in bisphenols: free jet absorption millimeter wave study of 2,2'-biphenol. *J. Mol. Struct.* **2004**, *695-696*, 353-356; c) Mori, T.; et al. Experimental and Theoretical Study of the CD Spectra and Conformational Properties of Axially Chiral 2,2'-, 3,3'-, and 4,4'-Biphenol Ethers. *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111*(20), 4222-4234.

<sup>82</sup> Huang, S.; et al. Total Synthesis of (+)-Korupensamine B via an Atroposelective Intermolecular Biaryl Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(40), 14021-14023.

Tableau 3.2 Glycosides bivalents 114 - 120 obtenus à partir de 94, 96, 98, 99, 101, 103 et 105.



Essai	Substrat	Méthode <sup>a</sup> Temps (h)	Produit de couplage	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	94	A (3.5)		81
2		B (2)	114	60
3	96	A (3.5)		96
4		B (2)	115	70
5	98	A (3)		94
6		B (1.5)	116	72
7	99	A (4)		91
8		B (2)	117	69
9	101	A (3)		84
10		B (1.5)	118	54
11	103	A (3)		80
12		B (1.5)	119	57
13	105	A (3)		87
14		B (1.5)	120	60

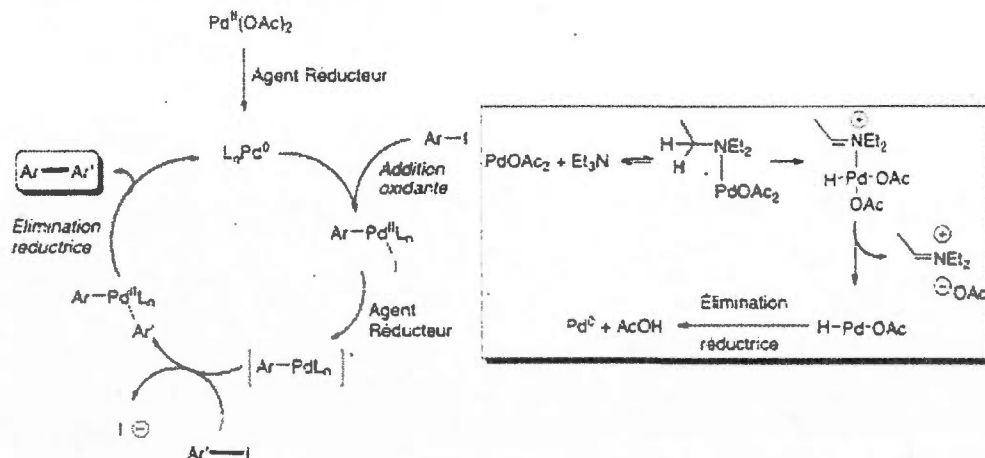
<sup>a</sup> A: Verrerie conventionnelle et condensateur; B: micro-ondes. <sup>b</sup> Produit pur isolé

**Tableau 3.3** Mannosides bivalents **113**, **121** et **122** obtenus à partir de **90** - **92**, suivi par la déprotection des hydroxyles fournissant **123** - **125**.

$\text{90 - 92} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, 110}^\circ\text{C, DMF}]{\text{Pd(OAc)}_2, \text{TBABr}} \text{113, 121 et 122} \xrightarrow[\text{MeOH, TP, 14 h}]{\text{MeONa}} \text{123 - 125}$

Essai (Substrat)	Méthode <sup>a</sup> ; Temps (h)	Produit de couplage	Rend. (%) <sup>b</sup>	Produit déprotégé	Rend. (%) <sup>b</sup>
1 <b>90</b>	A (3.5)		90		93
2	B (2)	<b>113</b>	70	<b>123</b>	
3 <b>91</b>	A (3)		94		95
4	B (1.5)	<b>121</b>	73	<b>124</b>	
5 <b>92</b>	A (24)		33		90
6	B (4)	<b>122</b>	23	<b>125</b>	

<sup>a</sup> A: Verrerie conventionnelle et condensateur; B: micro-ondes. <sup>b</sup> Produit pur isolé



**Schéma 3.1** Mécanisme général proposé pour la réaction d'homocouplage au palladium de type Ullmann.



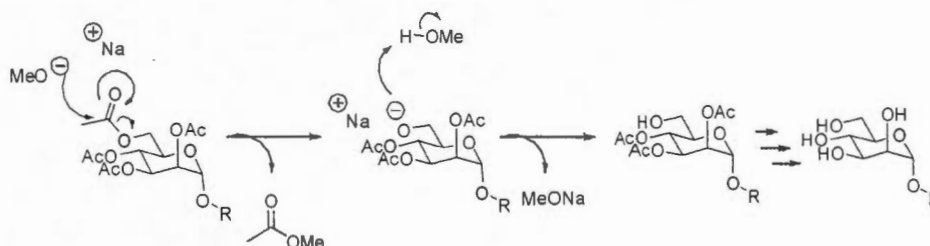


Schéma 3.2 Mécanisme de transestérification de Zemplén.

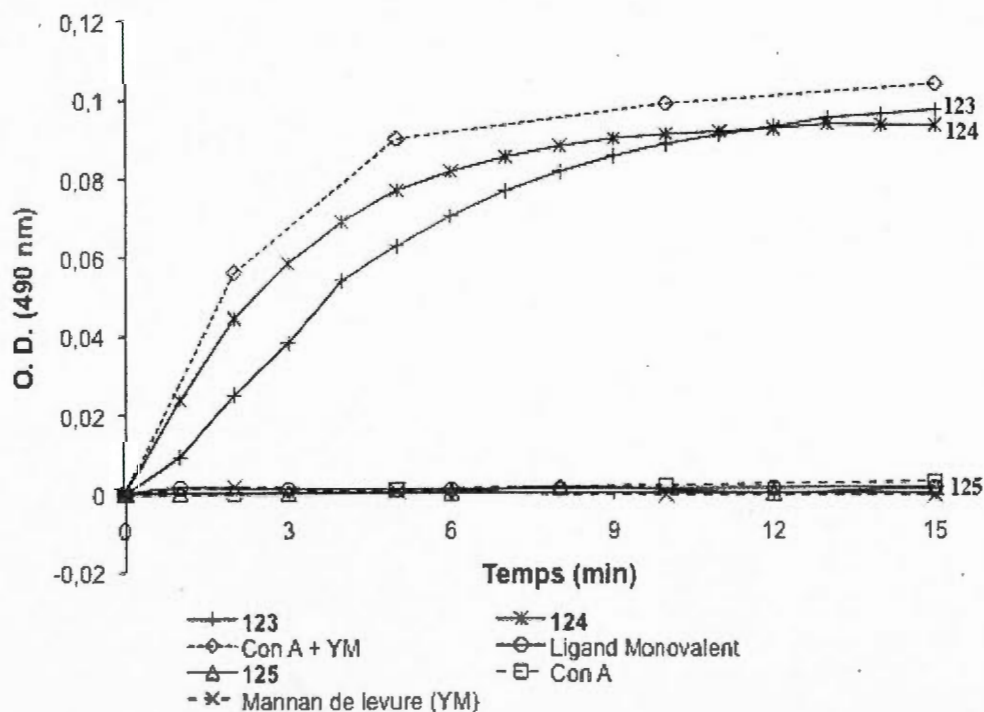
La méthodologie de couplage au palladium développée a amélioré les rendements pour les deux glycosides bivalents **7** et **8** obtenus par bis-glycosylation. Le mannoside **113** fut obtenu avec un rendement de 86 % sur deux étapes *via* le couplage de Ullmann au palladium, alors que le mannoside **7** (identique à **113**) avait été obtenu avec 28 % de rendement par bis-glycosylation.<sup>43</sup> La nouvelle synthèse constitue ainsi une amélioration remarquable. Le glucoside **114** fut obtenu avec un rendement de 61 % sur deux étapes par la méthodologie développée dans ces travaux, alors que le mannoside **8** (identique à **114**) avait été obtenu avec 47 % de rendement par bis-glycosylation.<sup>44</sup>

### 3.3 ÉVALUATION DE LA CAPACITÉ RÉTICULANTE DES MANNOSIDES BIVALENTS AVEC LA LECTINE CONCAVALINE A

La capacité réticulante des mannosides bivalents **123** - **125** envers la lectine végétale homotétramérique Con A de *Canavalia ensiformis* a été évaluée par microturbidimétrie et par diffusion dynamique de la lumière. Ces analyses ne permettent pas de calculer la constante de dissociation, mais permettent d'observer qualitativement le comportement des mannosides bivalents en présence de lectines multivalentes. La capacité réticulante se traduit par une augmentation de la densité optique en microturbidimétrie et par une augmentation du rayon hydrodynamique des complexes réticulés formés en diffusion dynamique de la lumière (DLS).

Les puits d'une plaque de microtitration furent remplis avec une solution de Con A dans un tampon HEPES et des solutions de **123**, **124** ou **125** dans un tampon HEPES (1 mg/mL, 50  $\mu$ L) ont été ajoutées à la solution de Con A (1 mg/mL, 50  $\mu$ L). Les analyses ont

été effectuées en triplicata (Voir Annexe 1 pour détails). La capacité des différents mannosides à former des réseaux réticulés insolubles avec la phytohémagglutinine est présentée dans la **Figure 3.1**. Des complexes insolubles étaient observés après 5 minutes pour **123** et **124** et des solutions opalescentes ont été obtenues pour ces deux composés. À l'inverse de **123** et **124**, le mannoside bivalent **125** ne possède pas la capacité de réticuler la Con A, mais démontre plutôt le comportement du ligand monovalent  $\alpha$ -D-mannopyranose de *p*-iodophényle. Aucune augmentation de densité optique (O.D.) n'a été observée et les solutions obtenues n'étaient pas opalescentes. La distance intersaccharidique de **125** n'est pas suffisante pour permettre la réticulation de deux lectines Con A. Le mannan de levure (polymère à base d'unités de base mannose) a été utilisé comme standard positif dans ces tests. Le mannan possède une capacité réticulante envers la lectine ConA et sert donc d'agent réticulant de contrôle pouvant être comparé aux mannosides **123-125**.



**Figure 3.1** Évolution temporelle du test de microturbidimétrie démontrant les propriétés de réticulation des mannosides **123** et **124** envers Con A.



L'objectif de l'expérience en diffusion dynamique de la lumière (DLS) était de vérifier qualitativement la capacité de réticulation des composés **123** - **125**. Pour ce faire, des solutions de **123**, **124**, **125** et de  $\alpha$ -D-mannopyranose de *p*-iodophényle monovalent ont été préparées en différentes concentrations dans le tampon HEPES pour étudier le changement de rayon hydrodynamique ( $R_h$ ) de la lectine Con A. Un volume précis de solution de Con A dans le tampon HEPES fut ajouté aux solutions précédentes juste avant les analyses pour obtenir une concentration stable de 3  $\mu$ M. Les analyses ont été effectuées en duplicata et chaque solution a été étudiée jusqu'à une heure après l'ajout de Con A.

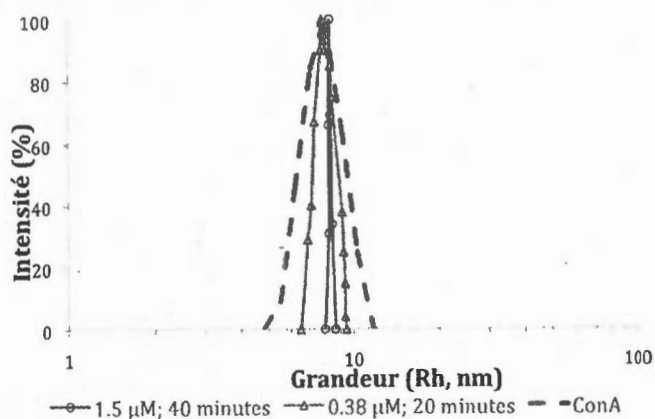
Dans un premier volet, le rayon hydrodynamique de la lectine Con A dans le tampon HEPES a été évalué. Une distribution possédant un  $R_h$  maximal de 8 nm fut observée, ce qui est en accord avec la littérature.<sup>83</sup> Il a également été démontré que la lectine Con A ne s'agglutine pas spontanément à une concentration de 3  $\mu$ M sur une grande gamme de pH et de temps (jusqu'à 24 h).<sup>7</sup> Des tracés de DLS représentatifs de Con A et de ses complexes avec les ligands **123** - **125** et le  $\alpha$ -D-mannopyranose de *p*-iodophényle sont présentés à la **Figure 3.2**. Le complexe Con A-ligand monovalent présente un  $R_h$  autour de 8 nm très similaire à celui de la lectine seule (**Figure 3.2a**). Par contre, une distribution plus étroite fut observée, ce qui suggère une uniformisation du diamètre moyen de la lectine suite à la liaison du ligand. Ce rétrécissement est amplifié avec une augmentation de concentration du ligand. Le composé **125** présente le même comportement et ne forme pas de complexe de  $R_h$  plus large que la lectine Con A (**Figure 3.3b**), démontrant l'incapacité de **125** à réticuler la lectine Con A dans ces conditions, ce qui est en accord avec les résultats de microturbidimétrie précédents. Les tracés de DLS de **123** et **124** montrent la formation de complexes de large  $R_h$  (**Figure 3.2b** et **3.3a**), ce qui confirme la capacité réticulante de ces ligands bivalents avec la lectine Con A, même à de faibles concentrations. Le  $R_h$  des complexes larges augmente avec la concentration des ligands bivalents **123** et **124**. Des complexes très larges de  $R_h$  supérieurs à 1000 nm pour **123** et supérieurs à 100 nm pour **124** ont été observés, ce qui suggère la formation de réseaux réticulés. Les complexes de  $R_h$  supérieur à celui de la Con A ont été obtenus plus rapidement pour **123** que **124** à concentration similaire (1.5  $\mu$ M). Pour cette

<sup>83</sup> Parkin, S.; et al. Atomic Resolution Structure of Concanavalin A at 120 K *Acta Cryst.* **1996**, D52(6), 1161-1168.

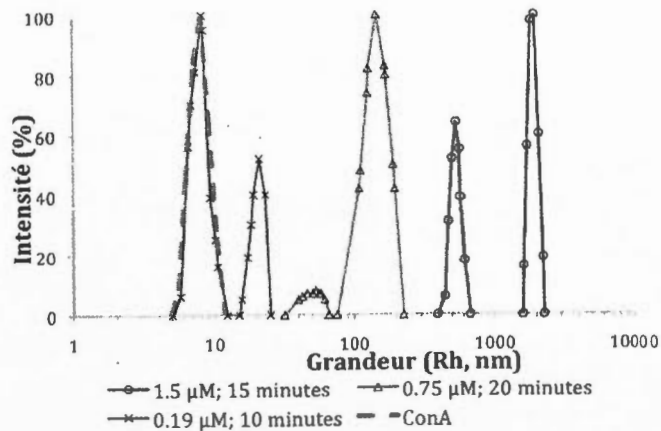
raison, **123** semble posséder un meilleur comportement réticulant. Des solutions opalescentes furent obtenues pour **123** et **124**. Malgré de nombreux essais à des concentrations variables, des complexes possédant un  $R_h$  similaire à la somme de deux homotétramères de lectine (16 nm) n'ont pas été observés. Toutefois, des populations possédant un  $R_h$  autour de 24 nm ont été obtenus pour **123** et **124**, ce qui semble indiquer la présence de complexes discrets formés de trois tétramères de Con A liés ensemble par deux ligands bivalents.

Voir l'annexe 2 pour l'étude complète de DLS.

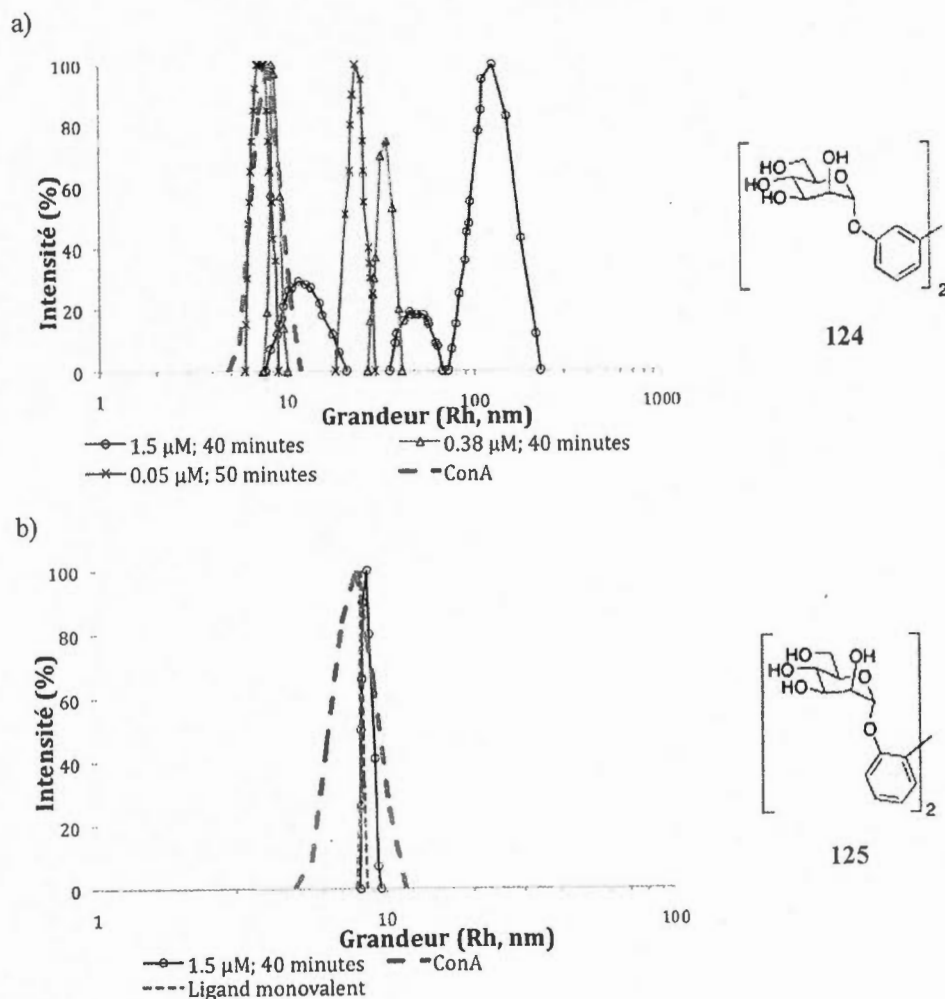
a)



b)



**Figure 3.2** Distribution de diamètre hydrodynamique du a) ligand monovalent  $\alpha$ -D-mannopyranose de *p*-iodophényle et du b) ligand bivalent **123** à diverses concentrations en présence de Con A (3  $\mu$ M) dans le tampon HEPES.

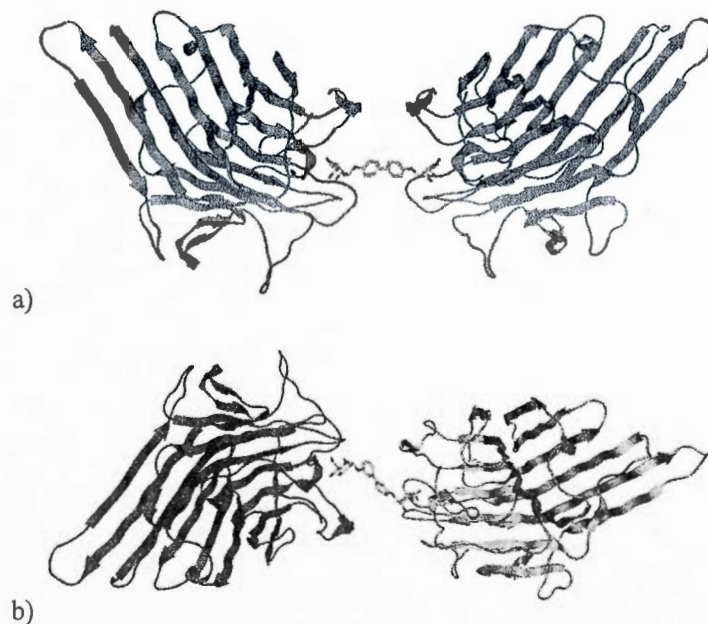


**Figure 3.3** Distribution de diamètre hydrodynamique des ligands bivalent a) **124** et b) **125** à diverses concentrations en présence de Con A (3  $\mu$ M) dans le tampon HEPES.

### 3.4 MODÉLISATION DES COMPLEXES LIGAND-LECTINE

Cette section a été réalisée sous la supervision de Sylvain Rocheleau sur le logiciel MOE. Initialement, les complexes de la lectine ConA avec **123** et **124** devaient être modélisée, mais la structure rayon-X du complexe de la lectine de *canavalia gladiata* (CGL)

semblable à ConA<sup>84</sup> a été utilisée par erreur. La structure a préalablement été nettoyée de ses molécules d'eau, de ses ligands, des chaînes A, F, et S, ainsi que des métaux ( $Mn^{2+}$  et  $Ca^{2+}$ ) correspondants. Seule la chaîne L avec ses deux métaux et un ligand ( $\alpha$ -D-mannopyranose de méthyle) fut conservée. Les complexes monovalents ont été construits par superposition d'un résidu saccharidique des dérivés bivalents sur la structure de  $\alpha$ MeMan de 2D7F (code pdb pour la lectine CGL). La même procédure fut appliquée pour obtenir les complexes bivalents à partir de complexes monovalents. Aucune minimisation d'énergie n'a été effectuée sur les structures finales des complexes. Les valeurs d'énergie potentielle relatives (avec le champ de force MFF94x) obtenues sont de 9978 kcal/mol et 10223 kcal/mol pour les complexes **123-CGL** et **124-CGL**, respectivement (**Figure 3.4**). Selon les énergies potentielles calculées, le complexe **123-CGL** est favorisé, ce qui est cohérent avec les résultats de DLS effectués sur ConA dans lesquels **123** forme de larges complexes réticulés plus rapidement que **124**.



**Figure 3.4** Modélisation moléculaire de deux sous-unités monomérique CGL de *Canavalia gladiata* avec : a) **123**; b) **124**.

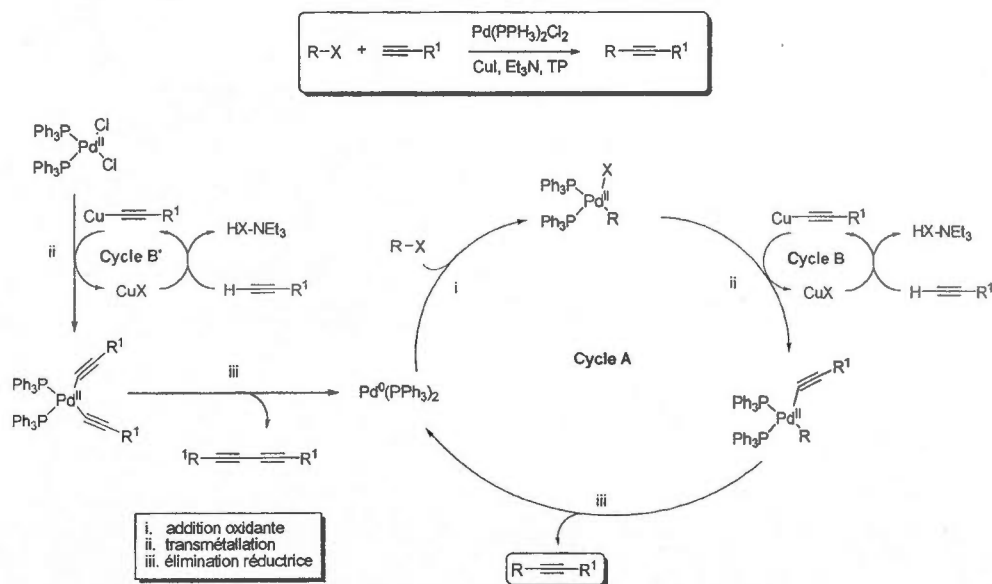
<sup>84</sup> Tiré du site <http://www.pdb.org> structure 2D7F

## CHAPITRE IV

### COUPLAGE DE SONOGASHIRA

#### 4.1 SYNTHÈSE DE LACTOSIDES BIVALENTS À PARTIR D'ESPACEURS DE TYPE ÉTHYLÈNE GLYCOL DE LONGUEUR VARIABLE

Les lactosides bivalents **11 - 15** (**Schéma 1.3**) ont été synthétisés par Leila Abassi et le Dr. Yoann Chabre par « Click Chemistry ». Afin d'enrichir la petite bibliothèque de composés ainsi constituée, une série de lactosides bivalents a été synthétisée à partir d'espaceurs de type éthylène glycol propargylés **107** et **109 - 112** et du lactoside iodoaryle **101**. Le mécanisme général de la réaction de Sonogashira est présenté dans le **Schéma 4.1**.



**Schéma 4.1** Mécanisme de la réaction de Sonogashira.<sup>85</sup>

La synthèse des lactosides bivalents **126 - 130** a été effectuée sous des conditions réactionnelles préalablement optimisées au laboratoire par Tze Chieh Shiao (**Schéma 4.2**).

<sup>85</sup> Li, J. J. Sonogashira reaction; Tiré de : Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms; 3<sup>rd</sup> Edition; Springer : Berlin, 2006, page 559.

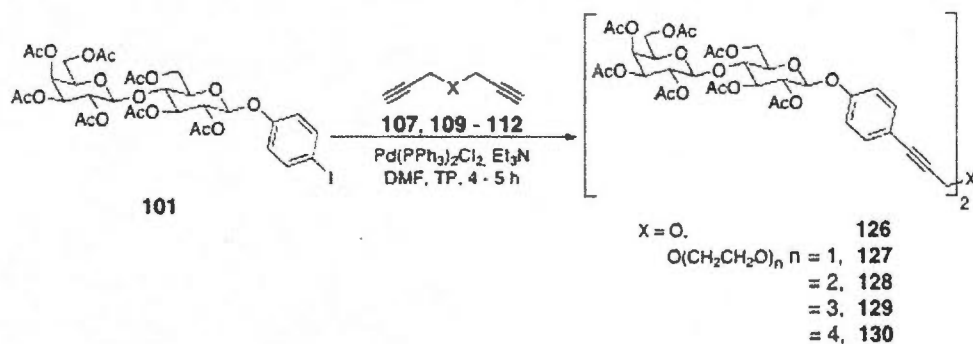


Schéma 4.2 Lactosides bivalents 126 - 130 obtenus par réaction de Sonogashira.

La réaction de Sonogashira fut également exploitée afin de produire les glycosides bivalents 131 - 145 à partir des mannoside 90 et 91 et du galactoside 96 (Schéma 4.3).

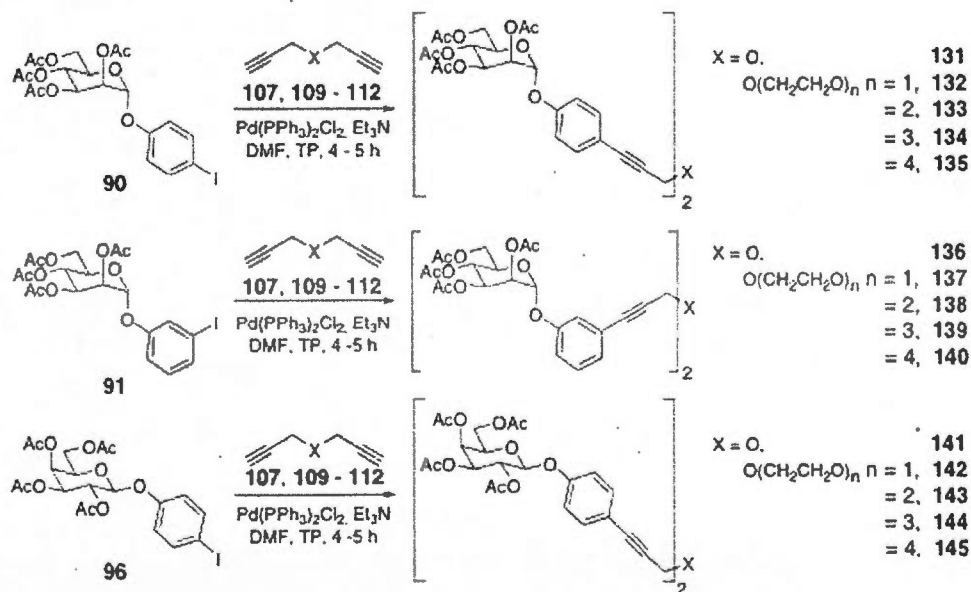


Schéma 4.3 Synthèse des glycosides bivalents 131 - 145 par réaction de Sonogashira.

## 4.2 RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les glycosides bivalents 126 - 145 ont été obtenus dans des rendements de 28 à 79 % (Tableau 4.1). Les rendements faibles sont explicables par la difficulté de purifier certaines molécules en raison de la formation de gels insolubles.



Tableau 4.1 Synthèse des glycosides bivalents 126 - 145 par la réaction de Sonogashira.

Saccharide	Substrats	Espaceur (O, EG <sub>n</sub> )	Produit de couplage	Rendements (%) <sup>a</sup>
Lactosides	101 + 110	O	126	71
	101 + 107	EG <sub>1</sub>	127	28
	101 + 109	EG <sub>2</sub>	128	48
	101 + 111	EG <sub>3</sub>	129	39
	101 + 112	EG <sub>4</sub>	130	41
Mannosides	90 + 110	O	131	74
	90 + 107	EG <sub>1</sub>	132	48
	90 + 109	EG <sub>2</sub>	133	79
	90 + 111	EG <sub>3</sub>	134	56
	90 + 112	EG <sub>4</sub>	135	63
	91 + 110	O	136	79
	91 + 107	EG <sub>1</sub>	137	41
	91 + 109	EG <sub>2</sub>	138	36
	91 + 111	EG <sub>3</sub>	139	53
	91 + 112	EG <sub>4</sub>	140	69
Galactosides	96 + 110	O	141	59
	96 + 107	EG <sub>1</sub>	142	55
	96 + 109	EG <sub>2</sub>	143	74
	96 + 111	EG <sub>3</sub>	144	68
	96 + 112	EG <sub>4</sub>	145	46

<sup>a</sup> Produits isolés purs

Afin d'effectuer des tests biologiques sur des cibles telles que les galectines, les groupements hydroxyles des lactosides acétylés ont été déprotégés par transestérification de Zemplén (Schéma 4.4). Ces composés forment des gels dans le méthanol, donc la purification fut effectuée par centrifugation dans un mélange méthanol/dichlorométhane. La lyophilisation du gel résiduel permet d'obtenir les composés **146 - 150** sous forme de poudre blanche ou jaunâtre.

Les groupements alcynes du lactoside bivalent **126** « rigide » ont été réduits par hydrogénation catalytique au palladium sur charbon pour produire le composé **151** plus « flexible ». Le lactoside bivalent déprotégé **152** a ensuite été obtenu par transestérification de Zemplén (Schéma 4.5). À titre de contrôle, un lactoside monovalent (**153**) a été synthétisé à partir de **101** et de l'alcool propargylique. La déprotection des groupements hydroxyles dans des conditions de Zemplén a permis d'obtenir le ligand monovalent **154** (Schéma 4.6) qui servira de contrôle négatif dans de futurs tests biologiques.

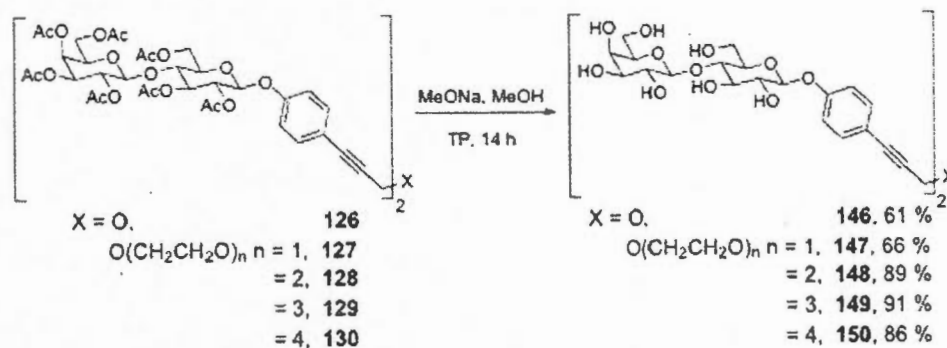


Schéma 4.4 Déprotection des groupements hydroxyles de 126 - 130 par transestérification de Zemplén.

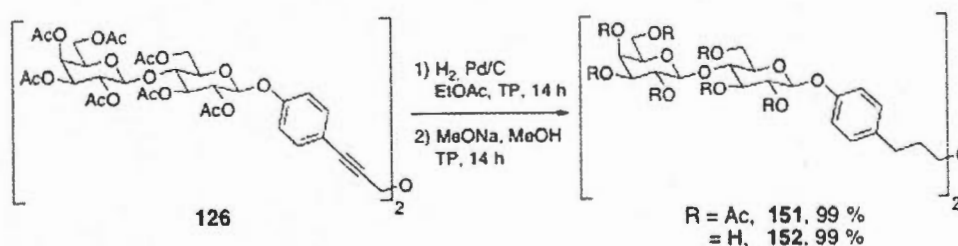


Schéma 4.5 Synthèse du lactoside bivalent plus flexible 152 par hydrogénation catalytique de 126 puis par déprotection des groupements hydroxyles en conditions de Zemplén.

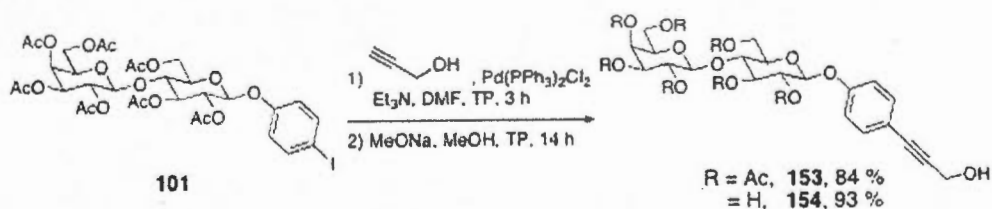


Schéma 4.6 Synthèse du lactoside monovalent 154 par réaction de Sonogashira puis transestérification de Zemplén.

La synthèse d'une petite bibliothèque de glycosides bivalents avec des espaceurs éthylène glycol de longueur variable a été effectuée avec succès, mais avec des rendements faibles dans certains cas. Ces molécules originales pourront être testées (après déprotection) en présence de différentes protéines d'intérêt afin de compléter les études déjà initiées sur les interactions protéine - ligand bivalent.

## CHAPITRE V

### CONCLUSION

#### 5.1 CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'objectif général de cette étude a été atteint avec succès. Celui-ci consistait à bâtir une petite bibliothèque de glycosides bivalents pour tests sur diverses cibles. Le couplage de type Ullmann a permis d'obtenir dix glycosides bivalents (dont huit inédits) et trois de ces molécules, les mannosides **123** - **125**, ont été déprotégées en conditions de Zemplén. Le couplage de Sonogashira a permis d'obtenir vingt-et-un composés inédits et six de ces molécules, les lactosides **146** - **150** et **152**, ont été déprotégées en conditions de Zemplén.

La méthodologie de couplage au palladium de type Ullmann développée dans cette étude a permis de synthétiser une variété de glycosides bivalents symétriques possédant un espaceur de type biaryle dans de bons rendements. La réaction d'homocouplage des composés **90** et **94** est plus efficace au niveau des rendements pour produire les glycosides bivalents **113** (**7**) et **114** (**8**) en comparaison avec l'approche classique de bis-glycosylation catalysée avec un acide de Lewis sur des glycosides per-*O*-acétylés. Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant le Pd(OAc)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N et le TBABr dans le DMF à 110 °C. Cette nouvelle procédure efficace a été appliquée sur divers substrats iodoaryles pour produire les glycosides bivalents correspondants avec des rendements allant jusqu'à 96 %. La déprotection des groupements hydroxyles acétylés des mannosides **113**, **121** et **122** en utilisant les conditions de Zemplén a permis l'obtention des mannosides bivalents **123** - **125** avec des rendements pratiquement quantitatifs. Les ligands bivalents **123** et **124** possèdent la capacité de réticuler la lectine Con A, tel qu'observé dans les études par microturbidimétrie et par diffusion dynamique de la lumière. Le ligand bivalent **125** ne possède pas la capacité de réticuler Con A. Les complexes CGL - ligand ont été modélisés avec succès pour les composés **123** et **124**.

À ce jour, seuls les propriétés de réticulation des mannosides **123** - **125** bivalents obtenus par couplage de type Ullmann ont été évaluée qualitativement. Les propriétés biologiques des lactosides **146** - **150** déprotégés n'ont pas encore été testées.

## 5.2 PERSPECTIVES

Des tests biologiques permettant d'évaluer quantitativement les paramètres thermodynamiques des interactions lectine-ligand doivent être effectués afin de compléter l'étude qualitative effectuée sur les mannosides **123** - **125**. Également, les autres glycosides bivalents obtenus par couplage de type Ullmann devront être déprotégés en condition de Zemplén afin d'évaluer leurs activités biologiques respectives envers différentes cibles d'intérêt. La conduite de tests biologiques approfondis permettrait de définir certains paramètres d'architecture moléculaire à améliorer pour développer des ligands optimaux, par exemple des modifications au niveau de l'espaceur biaryle. Il serait également très intéressant d'étudier de manière plus avancée le phénomène de couplage possiblement atroposélectif survenu lors de la synthèse du mannoside **125**.

Les lactosides bivalents synthétisés *via* la réaction de Sonogashira seront testés prochainement sur les galectines en collaboration avec le Pr. Gabius. Les mannosides et galactosides obtenus par la réactions de Sonogashira devront être déprotégés afin d'évaluer leurs activités biologiques envers des cibles d'intérêt comme les lectines bactériennes ou bien les galectines.

D'un point de vue général, la gamme de glycosides bivalents synthétisés pourrait permettre d'accéder à l'étude des interactions saccharide-protéine sur une variété de lectines, ce qui constituerait une contribution modeste mais utile dans la compréhension de ces interactions omniprésentes dans le vaste domaine de la glycobiologie.

## CHAPITRE VI

### PARTIE EXPÉRIMENTALE

La nomenclature utilisée a été adaptée de celle publiée en anglais : "International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry and Molecular Biology" (1997) Nomenclature of carbohydrates, *J. Carbohydr. Chem.*, **16**, 1191-1280.

#### 6.1 GÉNÉRALITÉS

##### *6.1.1 Réactifs*

Les réactifs de départ ont été achetés chez Sigma-Aldrich ou bien au magasin du département de Chimie de l'UQAM.

##### *6.1.2 Solvants*

Les solvants furent fraîchement déshydratés sur un purificateur de solvant MBraun MB-SBS. Les solvants employés pour la chromatographie étaient de qualité HPLC et n'ont pas été distillés avant leur utilisation. Les solvants ont été évaporés sous pression réduite (trompe à eau), sauf indications contraires.

##### *6.1.3 Chromatographies*

Le déroulement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaque de gel de silice (Merk 60 F<sub>254</sub>) en utilisant des systèmes d'éluants appropriés. Le développement a été effectué par irradiation sous lumière UV ( $\lambda = 254$  nm) et par trempage dans des révélateurs spécifiques, un mélange acide (acide sulfurique/méthanol/eau : 5/45/45; v/v/v) ou une solution oxydante de molybdate (préparée à

partir de 25 g de molybdate d'ammonium et de 10 g de sulfate cérique dissous dans 900 mL d'eau et 100 mL d'acide sulfurique concentré), puis par chauffage à 300 °C. Les séparations par chromatographie rapide ont été réalisées sous pression d'air comprimé sur colonne de gel de silice (Silice-P Flash Silica Gel, Silicycle) avec l'éluant indiqué.

#### *6.1.4 Irradiation par micro-ondes*

Les réactions effectuées sous irradiation micro-ondes furent effectuées sur un appareil Biotage Initiator.

#### *6.1.5 Analyses physico-chimiques*

##### *6.1.5.1 Généralités*

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre JASCO P-1010 (Bande Na-D, 589 nm, longueur de cellule 5 cm) et ont été enregistrés à la température correspondante et sont rapportés en  $10^{-1} \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ . Les points de fusion sont mesurés sur un appareil de type Fisher Jones et ne furent pas corrigés. Les lyophilisations furent effectuées sur un appareil Freeze Mobile 24 (Virtis). Les mesures de masse exactes par spectrométrie de masse haute résolution ont été réalisées sur un instrument HPLC Agilent Technologies 1200 Series + Agilent Technologies 6210 MS TOF (high performance liquid chromatography mass spectrometry time of flight) par le Laboratoire de Spectrométrie de Masse de l'Université de Montréal en ionisation par électrospray (ESI). Les mesures en diffusion de la lumière furent effectuées sur un appareil Brookhaven Zeta Plus Potential Analyzer dans des cellules jetables en polystyrène.

##### *6.1.5.2 Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)*

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) proton ( $^1\text{H}$ ) et carbone ( $^{13}\text{C}$ ) furent enregistrés avec des appareils Varian-Gemini 2000 ou Varian-Innova AS600. Les



spectres du  $^1\text{H}$  furent enregistrés à une fréquence de 300 MHz ou 600 MHz et ceux du  $^{13}\text{C}$  à 75 MHz ou 150 MHz.

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne et en utilisant comme solvants ceux indiqués ; les constantes de couplages ( $J$ ) furent mesurées en Hz. La notation utilisée pour la description des spectres est la suivante : s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), m (multiplet),  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (protons aromatiques),  $\text{C}_{\text{q}}$  (carbone quaternaire) et  $\text{C}_{\text{Ar}}$  (carbone aromatique).

Pour les composés libres, les échantillons furent analysés après lyophilisation dans  $\text{D}_2\text{O}$  99.9 %. Les mesures ont été effectuées dans l'eau lourde,  $\geq 99.97$  %. La référence utilisée est alors le pic résiduel de l'eau pour les spectres de protons (étalonné par l'équation  $\delta = 5.051 - 0.0111T$  où  $T$  correspond à la température au moment de l'acquisition en  $^\circ\text{C}$ , et l'acétone de qualité spectrale est utilisé pour les spectres du  $^{13}\text{C}$  (référence interne : signal méthyle de l'acétone ajusté à  $\delta = 29.8$  ppm).<sup>86</sup>

Pour les composés protégés et/ou solubles dans le chloroforme, la référence utilisée est alors le signal du  $\text{CHCl}_3$  pour les spectres de protons (étalonné à  $\delta = 7.27$  ppm quelque soit la température utilisée) ou la raie centrale du signal du  $\text{CDCl}_3$  pour les spectres du  $^{13}\text{C}$  (étalonné à  $\delta = 77.0$  ppm). Les expériences bidimensionnelles homo- ou hétéronucléaires sont calibrées par analogie avec les spectres à une dimension correspondants.

L'assignation des protons a été effectuée à l'aide de l'expérience de corrélation de déplacement chimique bidimensionnelle homonucléaire de type COSY (CORrelated SpectroscopY). L'anomérie en série D-mannone fut déterminée par l'expérience de  $^{13}\text{C}$  non découplé de type HSQC (Heteronuclear Simple Quantum Correlation) permettant la visualisation de la multiplicité entre  $^{13}\text{C}/^1\text{H}$  grâce au couplage  $^1J_{\text{C1-H1}}$  et permet d'associer le

---

<sup>86</sup> Gottlieb, H. E.; et al. NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

carbone anomérique au proton qui lui est lié. La valeur de la constante de couplage est corrélée avec la stéréochimie de la liaison (*ca.* 170 Hz pour l'anomère  $\alpha$ ; 165 Hz pour  $\beta$ ).

## 6.2 PROTOCOLES GÉNÉRAUX

### 6.2.1 Protocole A : Homocouplage de type Ullmann catalysé au palladium

Le  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1 mg, 5 mol %) fut ajouté sous azote à une solution à température ambiante du glycoside iodophényle correspondant **90** - **92**, **94**, **96**, **98**, **99**, **101**, **103** ou **105** (0.09 mmol, 1 équiv.), de bromure de tétrabutylammonium (0.09 mmol, 1 équiv.) et de triéthylamine (0.23 mmol, 2.5 équiv.) dans le DMF sec (1 mL, 0.1 M). Le milieu réactionnel fut agité à 110 °C durant 3 - 4 heures (1.5 - 2 heures sous irradiation par micro-ondes; 25 W). La mixture fut refroidie à la température ambiante, puis diluée avec AcOEt (10 mL). La phase organique fut lavée successivement avec  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) et à la saumure (10 mL), puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Après concentration sous pression réduite, le produit brut résiduel brun fut purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/AcOEt).

### 6.2.2 Protocole B : Transestérification ou dé-O-acétylation par le méthanolate de sodium ou « Zemplén »

Le composé fut dissous dans du MeOH sec (0.1M). Une quantité catalytique (généralement 0.1 équivalent) de méthanolate de sodium (pH 10) fut ajoutée, maintenant la solution à pH 9-10, et le mélange a été agité à température ambiante sous atmosphère d'azote. Lorsque la déprotection est terminée, la solution fut neutralisée par de la résine Amberlite IR-120 ( $\text{H}^+$ ), filtrée et concentrée. Le produit a ensuite été lyophilisé dans l'eau nanopure.

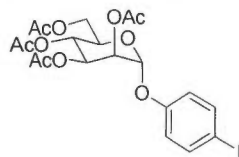
### 6.2.3 Protocole C : Couplage de Sonogashira

Une solution de glycoside iodophényle **90**, **91**, **96** ou **101** (1 équiv.), de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (5 mol %) et de CuI (2.2 mol %), dans le DMF (2 mL), fut dégazée sous argon dans un bain ultrason durant 5 minute. À cette solution fut ajouté l'espaceur dipropargylé **107**, **109**, **110**,

**111** ou **112** (0.45 équiv.) et la triéthylamine (2 mL) sous argon. La mixture fut agitée à température pièce durant 3 à 4 heures jusqu'à consommation complète du matériau de départ, tel que jugé par CCM. La réaction fut arrêtée par l'ajout d'AcOEt (5 mL), puis la phase organique fut lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 x 5 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) et à la saumure (2 x 5 mL). Après séchage sur  $\text{MgSO}_4$ , la phase organique fut concentrée et le produit brut résiduel fut purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/AcOEt).

### 6.3 MODES OPÉRATOIRES ET CARACTÉRISATIONS

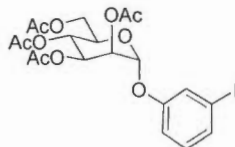
#### 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside de *p*-iodophényle (**90**)



Le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.60 mL, 4.7 mmol) fut ajouté sous azote à une solution refroidie à 0 °C de penta-*O*-acétyl- $\alpha/\beta$ -D-mannopyranose **89** (1.0 g, 2.6 mmol) et de *p*-iodophénol (1.0 g, 4.4 mmol) dans du dichlorométhane (25 mL). La température de la mixture est remontée à température ambiante et fut agitée jusqu'à consommation complète du matériau de départ, tel que jugé par CCM. Du dichlorométhane a ensuite été ajouté (25 mL), puis la phase organique a été lavée successivement par une solution aqueuse de saturée  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 x 30 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x 30 mL), et de la saumure (1 x 30 mL). La phase organique a été séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit brut résiduel fut purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/AcOEt 9 : 1 à 8 : 2) puis par recristallisation dans un mélange  $\text{Et}_2\text{O}$ /éther de pétrole pour fournir le composé **90** sous forme de fins cristaux blancs avec un rendement de 95 % (1.3 g);  $R_f$  (hexane/AcOEt 1:1) 0.71; pf 125-128°C ( $\text{Et}_2\text{O}$ /éther de pétrole) (litt. pf 127-129°C)<sup>57</sup>;  $[\alpha]_D^{22}$  65.0 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) (litt. 65.0  $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ )<sup>57</sup>;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.00, 2.02, 2.03, 2.17 (4 x s, 4 x 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.99-4.06 (m, 2H, *H*-5 and *H*-6b), 4.24 (dd, 1H,  $^3J_{5,6a}$  5.5 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  12.4 Hz, *H*-6a), 5.33 (t, 1H,  $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5}$  10.0 Hz, *H*-4), 5.40 (dd, 1H,  $^3J_{1,2}$  1.9 Hz,  $^3J_{2,3}$  3.5 Hz, *H*-2), 5.46 (d, 1H,  $^3J_{1,2}$  1.9 Hz, *H*-1), 5.50 (dd, 1H,  $^3J_{2,3}$  3.5 Hz,  $^3J_{3,4}$  10.0 Hz, *H*-3), 6.85 (d, 2H,  $^3J_{H,H}$  9.0 Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.57 (d, 2H,  $^3J_{H,H}$  9.0 Hz,  $H_{Ar}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz):  $\delta$  20.7, 20.9 ( $\text{COCH}_3$ ), 62.1, 65.8, 68.8, 69.3, 69.4 ( $C$ -

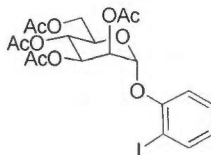
2 to C-6), 85.8 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 95.8 (C-1, <sup>1</sup>J<sub>C-1,H-1</sub> 174.4 Hz), 118.8, 138.5, 155.4 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 169.7, 169.9, 170.0, 170.5 (C=O); **ESI<sup>+</sup>-SM** *m/z* calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>IO<sub>10</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 573.02; trouvé : 573.06.

**2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-α-D-mannopyranoside de *m*-iodophényle (91)**



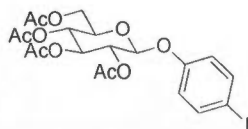
Le BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (1.1 mL, 8.7 mmol) fut ajouté sous azote à une solution refroidie à 0 °C de penta-*O*-acétyl-α/β-D-mannopyranose **89** (2.0 g, 5.1 mmol) et de *m*-iodophénol (2.1 g, 9.4 mmol) dans du dichlorométhane (90 mL). La température de la mixture est remontée à température ambiante et la solution fut agitée jusqu'à consommation complète du matériau de départ, tel que jugé par CCM. Du dichlorométhane (50 mL) a ensuite été ajouté, puis la phase organique a été lavée successivement par une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 x 60 mL), H<sub>2</sub>O (1 x 60 mL), et de la saumure (1 x 60 mL). La phase organique a été séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le produit brut résiduel fut purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/AcOEt 85 : 15) pour fournir le composé **91** sous forme solide blanc amorphe avec un rendement de 64 % (1.8 g); *R<sub>f</sub>* (hexane/AcOEt 1 : 1) 0.70; pf 110-112°C (litt. pf 108-109°C)<sup>16a</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> 41.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):** δ 2.04, 2.06, 2.07, 2.20 (4 x s, 4 x 3H, COCH<sub>3</sub>), 4.03-4.10 (m, 2H, *H*-5, *H*-6b), 4.28 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> 6.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> 12.7 Hz, *H*-6a), 5.34 (t, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> 10.0 Hz, *H*-4), 5.42 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> 1.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> 3.4 Hz, *H*-2), 5.50 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> 1.8 Hz, *H*-1), 5.52 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> 3.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> 10.0 Hz, *H*-3), 6.99-7.08 (m, 2H, *H*<sub>Ar</sub>), 7.40 (ddd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> 1.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> 2.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> 7.5 Hz, *H*<sub>Ar</sub>), 7.50 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> 1.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> 2.0 Hz, *H*<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):** δ 20.6, 20.7, 20.8 (COCH<sub>3</sub>), 62.1, 65.8, 68.7, 69.2, 69.3 (C-2 to C-6) 94.1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 95.7 (C-1, <sup>1</sup>J<sub>C-1,H-1</sub> 173.8 Hz), 116.1, 125.6, 130.9, 132.2, 155.9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 169.7, 169.8, 169.9, 170.5 (C=O); **FAB-SM** *m/z* calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>IO<sub>10</sub> [M + H]<sup>+</sup> 551.04, trouvé : 551.13.

### 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside de *o*-iodophényle (92)



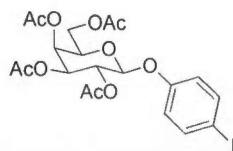
Le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.60 mL, 4.7 mmol) fut ajouté sous azote à une solution refroidie à 0 °C de penta-*O*-acétyl- $\alpha/\beta$ -D-mannopyranose **89** (1.0 g, 2.6 mmol) et de *o*-iodophénol (1.0 g, 4.7 mmol) dans du dichlorométhane (25 mL). La température de la mixture est remontée à température ambiante et fut agitée jusqu'à consommation complète du matériau de départ, tel que jugé par CCM. Du dichlorométhane a ensuite été ajouté (20 mL), puis la phase organique a été lavée successivement par une solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 x 30 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x 30 mL), et de la saumure (1 x 30 mL). La phase organique a été séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit brut résiduel fut purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/AcOEt 9 : 1 à 7 : 3) pour fournir le composé **92** sous forme solide blanc amorphe avec un rendement de 39 % (0.55 g);  $R_f$  (hexane/AcOEt 55 : 45) 0.49; pf 143-144°C;  $[\alpha]_D^{23}$  32.0 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  2.04, 2.05, 2.08, 2.21 (4 x s, 4 x 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 4.08 (dd, 1H,  $^3J_{5,6b}$  2.2 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  11.8 Hz,  $H$ -6b), 4.11-4.15 (m, 1H,  $H$ -5), 4.29 (dd, 1H,  $^3J_{5,6a}$  4.9 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  11.8 Hz,  $H$ -6a), 5.42 (t, 1H,  $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5}$  10.1 Hz,  $H$ -4), 5.55 (dd, 1H,  $^3J_{1,2}$  2.2 Hz,  $^3J_{2,3}$  3.3 Hz,  $H$ -2), 5.59 (d, 1H,  $^3J_{1,2}$  2.2 Hz,  $H$ -1), 5.71 (dd, 1H,  $^3J_{2,3}$  3.3 Hz,  $^3J_{3,4}$  10.1 Hz,  $H$ -3), 6.83 (td, 1H,  $^4J_{H,H}$  1.3 Hz,  $^3J_{H,H}$  8.0 Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.09 (dd, 1H,  $J_{H,H}$  1.3 Hz,  $J_{H,H}$  8.0 Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.30 (td, 1H,  $^4J_{H,H}$  1.6 Hz,  $^3J_{H,H}$  8.0 Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.80 (dd, 1H,  $^4J_{H,H}$  1.6 Hz,  $^4J_{H,H}$  8.0 Hz,  $H_{Ar}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  20.6, 20.7, 20.8, 20.9 ( $\text{COCH}_3$ ), 62.0, 65.7, 68.8, 69.3, 69.8 ( $C$ -2 to  $C$ -6), 87.3 ( $C_6H_4$ ), 96.2 ( $C$ -1,  $^1J_{C-1,H-1}$  174.2 Hz), 115.0, 124.8, 129.5, 139.7, 154.4 ( $C_6H_4$ ), 169.7, 169.8, 169.9, 170.5 ( $C=O$ );  $\text{ESI}^+$ -MS  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{IO}_{10}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  551.04, trouvé : 551.13.

### 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranoside de *p*-iodophényle (94)



Le penta-*O*-acétyl- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranose **93** (2.00 g, 5.1 mmol) fut dissous dans le dichlorométhane (25 mL), puis le HBr 33 % dans l'acide acétique (6.25 mL) fut ajouté sous azote à la solution. La mixture a été agitée durant 40 minutes et la réaction fut arrêtée par l'ajout de dichlorométhane (25 mL), puis en versant la solution dans une solution aqueuse glacée de NaHCO<sub>3</sub> (75 mL). La phase organique fut lavée successivement par une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 40 mL), H<sub>2</sub>O (2 x 40 mL) et de la saumure (1 x 40 mL). La phase organique fut séchée sur MgSO<sub>4</sub> et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le bromure de glycosyle correspondant fut utilisé sans purification additionnelle. Le bromure de glycosyle précédent a été dissous dans AcOEt (50 mL) puis une solution de *p*-iodophénol (1.90 g, 8.7 mmol) et de TBAHS (2.70 g, 7.7 mmol), dans une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M, 50 mL), fut ajoutée. La mixture biphasique a été agitée vigoureusement durant 14 heures et la phase organique fut diluée avec l'AcOEt (25 mL). La phase organique fut lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 x 40 mL), H<sub>2</sub>O (2 x 40 mL) et de la saumure (1 x 40 mL). La phase organique fut séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le produit brut résiduel a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/AcOEt 8 : 2) pour fournir le composé **94** sous forme de solide blanc avec un rendement de 75 % (2.11 g); *R*<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 8 : 2) 0.13; pf 144-146°C (litt. pf 142-143°C)<sup>74</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.04, 2.06, 2.07, 2.09 (4 x s, 4 x 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.82-3.89 (m, 1H, *H*-5), 4.16 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6b</sub> 2.5 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>6a,6b</sub> 12.4 Hz, *H*-6b), 4.29 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6a</sub> 5.2 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>6a,6b</sub> 12.4 Hz, *H*-6a), 5.04 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> 7.1 Hz, *H*-1), 5.16 (t, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> 9.3 Hz, *H*-4), 5.23-5.30 (m, 2H, *H*-2 and *H*-3), 6.77 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> 8.2 Hz, *H*<sub>Ar</sub>), 7.59 (d, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> 8.2 Hz, *H*<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20.5, 20.6 (COCH<sub>3</sub>), 61.8, 68.1, 71.0, 72.1, 72.5 (C-2 to C-6), 86.2 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 98.9 (C-1), 119.2, 138.4, 156.6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 169.2, 169.3, 170.2, 170.5 (C=O).

#### 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-galactopyranoside de *p*-iodophényle (**96**)

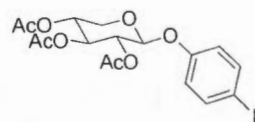


Le penta-*O*-acétyl- $\alpha/\beta$ -D-galactopyranose **95** (4.00 g, 10.4 mmol) fut dissous dans le dichlorométhane (50 mL), puis le HBr 33 % dans l'acide acétique (12.50 mL) fut ajouté sous



azote à la solution. La mixture a été agitée durant 40 minutes et la réaction fut arrêtée par l'ajout de dichlorométhane (50 mL), puis en versant la solution dans une solution aqueuse glacée de  $\text{NaHCO}_3$  (125 mL). La phase organique fut lavée successivement par une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 80 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 80 mL) et de la saumure (1 x 80 mL). La phase organique fut séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le bromure de glycosyle correspondant fut utilisé sans purification additionnelle. Le bromure de glycosyle précédent a été dissous dans le dichlorométhane (200 mL) puis une solution de *p*-iodophénol (3.60 g, 15.3 mmol) et de TBAHS (4.76 g, 14.0 mmol), dans une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1M, 50 mL), fut ajoutée. La mixture biphasique a été agitée vigoureusement durant 14 heures. La phase organique fut lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 x 100 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 100 mL) et de la saumure (1 x 100 mL). La phase organique fut séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit brut résiduel a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/ $\text{AcOEt}$  8 : 2) et par recristallisation dans  $\text{EtOH}$  pour fournir le composé **96** sous forme de cristaux blanc avec un rendement de 76 % (4.29 g);  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  1 : 1) 0.54; pf 90-92°C ( $\text{EtOH}$ ) (litt. pf 85-88°C)<sup>75b</sup>;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.01, 2.05, 2.06, 2.18 (4 x s, 4 x 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 4.05 (t, 1H,  $^3J_{5,6a} = ^3J_{5,6b}$  6.8 Hz, *H*-5), 4.11-4.25 (m, 2H, *H*-6a and *H*-6b), 5.00 (d, 1H,  $^3J_{1,2}$  8.0 Hz, *H*-1), 5.10 (dd, 1H,  $^3J_{3,4}$  3.6 Hz,  $^3J_{2,3}$  10.4 Hz, *H*-3), 5.43-5.50 (m, 2H, *H*-2 and *H*-4), 6.77 (d, 2H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.5 Hz,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.57 (d, 2H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.5 Hz,  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5, 20.6, 20.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 61.3, 66.7, 68.4, 70.7, 71.0 (*C*-2 to *C*-6), 86.1 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 99.4 (*C*-1), 119.1, 138.4, 156.7 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 169.2, 170.0, 170.1, 170.3 (*C*=O).

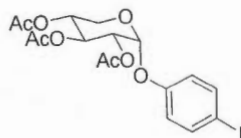
### 2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\beta$ -D-xylopyranoside de *p*-iodophényle (**98**)



Le tétra-*O*-acétyl- $\alpha/\beta$ -D-xylopyranose **97** (2.19 g, 6.9 mmol) fut transformé en bromure de glycosyle correspondant avec  $\text{HBr}$  33 % dans l'acide acétique (8.75 mL) en 30 minutes. La réaction a été diluée par l'ajout de dichlorométhane, puis arrêtée en versant la phase organique dans une solution aqueuse saturée en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (150 mL). La phase aqueuse fut extraite avec du dichlorométhane (2 x 50 mL), puis les phases organiques combinées

furent lavées avec H<sub>2</sub>O (1 x 100 mL) puis de la saumure (1 x 100 mL) et ensuite séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Après concentration sous pression réduite, le bromure de glycosyle fut utilisé immédiatement sans purification additionnelle. Le précédent bromure de glycosyle fut dissous dans l'AcOEt (50 mL, 0.1 M), puis une solution de TBAHS (3.6 g, 10.3 mmol) et de *p*-iodophénol (2.6 g, 11.7 mmol), dans une solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 50 mL), fut ajoutée. La mixture biphasique fut agitée vigoureusement à température pièce jusqu'à consommation complète du matériau de départ (14 heures), tel que jugé par CCM (hexanes/AcOEt 7 : 3). Le milieu réactionnel fut dilué avec l'AcOEt (50 mL), puis la phase organique fut lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 30 mL), une solution aqueuse de NaOH (0.5 M, 2 x 30 mL), H<sub>2</sub>O (1 x 30 mL), une solution aqueuse de HCl 5% (2 x 30 mL), puis à H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL). La phase organique fut séchée sur MgSO<sub>4</sub>, concentrée sous pression réduite, puis le produit brut résiduel brun fut purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/AcOEt 86 : 14) puis par recristallisation dans EtOH pour fournir le composé **98** sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 70 % (2.31 g). *R*<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 1 : 1) 0.68; pf 130-131°C (EtOH); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -34.4 (*c* 0.41, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.09 (s, 9H, 3 x COCH<sub>3</sub>), 3.53 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5b</sub> 7.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>5a,5b</sub> 12.4 Hz, H-5b), 4.21 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5a</sub> 4.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>5a,5b</sub> 12.4 Hz, H-5a), 5.00 (td, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,5a</sub> 4.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>4,5b</sub> 7.4 Hz, H-4), 5.15 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> 5.8 Hz, 1H, H-1), 5.16-5.30 (m, 2H, H-2 and H-3), 6.78 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> 8.4 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.59 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> 8.4 Hz, H<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20.6, 20.7, 20.8 (COCH<sub>3</sub>), 61.8, 68.3, 69.9, 70.4 (C-2 to C-5), 85.8 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 98.3 (C-1), 119.1, 138.5, 156.4 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 169.3, 169.8, 169.9 (C=O); ESI<sup>+</sup>-SMHR *m/z* calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>IO<sub>8</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 501.0016, trouvé : 501.0007.

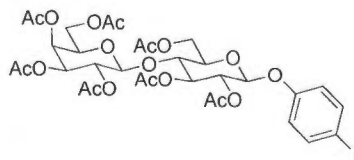
### 2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-xylopyranoside de *p*-iodophényle (**99**)



L'acide triflique (14  $\mu$ L, 0.160 mmol) fut ajoutée sous argon à une solution refroidie à 0 °C de tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ / $\beta$ -D-xylopyranose **97** (255 mg, 0.801 mmol) et de *p*-iodophénol (300 mg, 1.362 mmol) dans le dichlorométhane (4 mL, 0.2 M). La température du milieu réactionnel est remontée jusqu'à la température ambiante et fut agitée durant 14 heures. La

réaction fut arrêtée par l'ajout de  $\text{Et}_3\text{N}$  (22  $\mu\text{L}$ , 0.160 mmol). Après concentration sous pression réduite, le produit brut résiduel brun fut purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/ $\text{AcOEt}$  1 : 1) puis par recristallisation dans  $\text{EtOH}$  pour fournir le composé **99** sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 65 % (248 mg).  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  1 : 1) 0.67;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.03, 2.05, 2.07 (3 x s, 3 x 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.65 (t, 1H,  $^3J_{4,5b} = ^2J_{5a,5b}$  10.8 Hz, 1H,  $H$ -5b), 3.85 (dd, 1H,  $^3J_{4,5a}$  6.0 Hz,  $^2J_{5a,5b}$  10.8 Hz,  $H$ -5a), 4.96 (dd, 1H,  $^3J_{1,2}$  3.6 Hz,  $^3J_{2,3}$  10.1 Hz,  $H$ -2), 5.05 (td, 1H,  $^3J_{4,5a}$  6.0 Hz,  $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5b}$  10.1 Hz,  $H$ -4), 5.64 (d, 1H,  $^3J_{1,2}$  3.6 Hz,  $H$ -1), 5.67 (t, 1H,  $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4}$  10.1 Hz,  $H$ -3), 6.85 (d, 2H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.3 Hz,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.58 (d, 2H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.3 Hz,  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5, 20.6, 20.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 59.0, 68.9, 69.3, 70.5 (C-2 to C-5), 85.5 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 94.2 (C-1), 118.7, 138.4, 155.9 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 169.8, 170.0, 170.1 (C=O);  $\text{ESI}^+$ -SMHR  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{IO}_8$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  501.0016, trouvé : 501.0012.

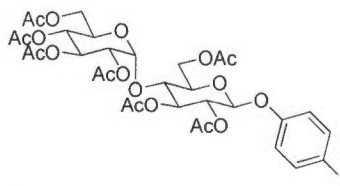
**4-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2,3,6-tri-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranoside de *p*-iodophényle (**101**)**



Le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.463 mL, 3.7 mmol) fut ajouté sous azote à une solution refroidie à 0 °C d'octa-*O*-acétyl- $\beta$ -D-lactose **100** (5.0 g, 7.4 mmol) et de *p*-iodophénol (2.5 g, 11.1 mmol) dans le dichlorométhane (75 mL). La mixture fut ensuite agitée sous reflux jusqu'à conversion complète du matériau de départ, tel que jugé par CCM. Le milieu réactionnel a été refroidi jusqu'à la température ambiante, du dichlorométhane a été ajouté (50 mL), puis la phase organique fut lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 x 90 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x 90 mL) et de la saumure (1 x 90 mL). La phase organique fut séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit brut résiduel fut purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/ $\text{AcOEt}$  6 : 4) puis par recristallisation dans  $\text{EtOH}$  pour fournir le composé **101** sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 60 % (3.71 g).  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  1 : 1) 0.40; pf 166–168°C ( $\text{EtOH}$ ) (litt. pf 165–167°C)<sup>77</sup>;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.98, 2.06, 2.07, 2.08, 2.16 (7 x s, 7 x 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.75–3.80

(m, 1H, *H*-5), 3.87 (m, 1H, *H*-4), 3.89 (m, 1H, *H*-5'), 4.05-4.17 (m, 3H, *H*-6b, *H*-6a' and *H*-6b'), 4.48-4.49 (m, 1H, *H*-6a), 4.51 (d, 1H,  $^3J_{1,2}$  8.1 Hz, 1H, *H*-1'), 4.97 (dd, 1H,  $^3J_{3,4}$  3.3 Hz,  $^3J_{2,3}$  10.4 Hz, *H*-3'), 5.02 (d, 1H,  $^3J_{1,2}$  7.5 Hz, *H*-1), 5.12 (dd, 1H,  $^3J_{1,2}$  8.1 Hz,  $^3J_{2,3}$  10.4 Hz, *H*-2'), 5.17 (dd, 1H,  $^3J_{1,2}$  7.5 Hz,  $^3J_{2,3}$  9.1 Hz, *H*-2), 5.28 (t, 1H,  $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4}$  9.1 Hz, *H*-3), 5.36 (d, 1H,  $^3J_{3,4}$  3.3 Hz, *H*-4'), 6.75 (d, 2H,  $^3J_{H,H}$  8.3 Hz, *H*<sub>Ar</sub>), 7.58 (d, 2H,  $^3J_{H,H}$  8.3 Hz, *H*<sub>Ar</sub>);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5, 20.6, 20.7, 20.8 ( $\text{COCH}_3$ ), 60.8, 61.9, 66.6, 69.0, 70.7, 70.9, 71.4, 72.7, 72.8, 76.1 (*C*-2 to *C*-6 and *C*-2' to *C*-6'), 86.1 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 98.6, 101.1 (*C*-1 and *C*-1'), 119.2, 138.4, 156.6 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 169.1, 169.5, 169.7, 170.0, 170.1, 170.2, 170.3 (*C*=O).

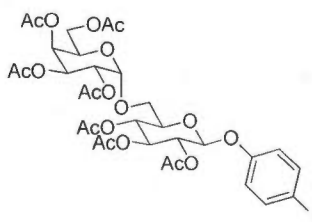
**4-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-2,3,6-tri-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranoside de *p*-iodophényle (103)**



Le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.463 mL, 3.7 mmol) fut ajouté sous azote à une solution refroidie à 0 °C d'octa-*O*-acétyl- $\beta$ -D-maltose **102** (5.0 g, 7.4 mmol) et de *p*-iodophénol (2.5 g, 11.1 mmol) dans le dichlorométhane (75 mL). La mixture fut ensuite agitée sous reflux jusqu'à conversion complète du matériau de départ, tel que jugé par CCM. Le milieu réactionnel a été refroidi jusqu'à la température ambiante, du dichlorométhane a été ajouté (50 mL), puis la phase organique fut lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 x 90 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x 90 mL) et de la saumure (1 x 90 mL). La phase organique fut séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit brut résiduel fut purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/ $\text{AcOEt}$  6 : 4) puis par recristallisation dans EtOH pour fournir le composé **101** sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 67 % (4.12 g).  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  1 : 1) 0.58; pf 137-138°C (EtOH) (litt. pf 131-133°C)<sup>77</sup>;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.01, 2.03, 2.04, 2.05, 2.09, 2.11 (7 x s, 7 x 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.83-3.90 (m, 1H, *H*-5'), 3.95-4.00 (m, 1H, *H*-5), 4.06 (dd, 1H,  $^3J_{5',6b'}$  2.2 Hz,  $^2J_{6a',6b'}$  12.4 Hz, *H*-6b'), 4.10 (t, 1H,  $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5}$  9.3 Hz, *H*-4), 4.22-4.29 (m, 2H, *H*-6b and *H*-6a'), 4.48 (dd, 1H,  $^3J_{5,6a}$  2.7 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  12.1 Hz, *H*-6a), 4.87 (dd, 1H,  $^3J_{1,2}$  3.9 Hz,  $^3J_{2,3}$  10.7 Hz, *H*-2'), 5.02-5.11

(m, 3H, *H*-1, *H*-2 and *H*-4'), 5.28-5.40 (m, 2H, *H*-3 and *H*-3'), 5.36 (d, 1H,  $^3J_{1,2}$  3.9 Hz, *H*-1'), 6.76 (d, 2H,  $^3J_{H,H}$  8.5 Hz, *H*<sub>Ar</sub>), 7.60 (d, 2H,  $^3J_{H,H}$  8.5 Hz, *H*<sub>Ar</sub>);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6, 20.7, 20.9 (COCH<sub>3</sub>), 61.6, 62.7, 68.0, 68.6, 69.3, 70.0, 71.9, 72.4, 72.6, 75.2 (*C*-2 to *C*-6 and *C*-2' to *C*-6'), 86.2 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 95.7, 98.3 (*C*-1 and *C*-1'), 119.3, 138.5, 156.5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 169.4, 169.6, 169.9, 170.2, 170.3, 170.5 (C=O).

**6-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranoside de *p*-iodophényle (105)**

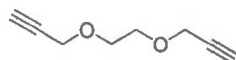


À une solution d'octa-*O*-acétyl- $\alpha$ / $\beta$ -D-mélibiose **104** (1.000 g, 1.5 mmol) dans du *N,N*-diméthylformamide sec (11 mL), chauffée à 50 °C a été ajouté l'acétate d'hydrazine (204 mg, 2.2 mmol). Le milieu réactionnel a été agité à 50 °C pendant 15 minutes et la réaction a été arrêtée en diluant la solution avec l'AcOEt (40 mL). La phase organique a été lavée à la saumure (4 x 30 mL) and a été séchée avec le MgSO<sub>4</sub>. La phase organique a été concentrée sous pression réduite et le produit brut résiduel a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/AcOEt 1 : 1) pour produire l'hémiacétal d'hepta-*O*-acétyl- $\alpha$ / $\beta$ -D-mélibiose en un rendement quantitatif (938 mg). Le précédent hémiacétal de glycoside (938 mg, 1.5 mmol) fut dissous dans du dichlorométhane sec (15 mL) puis le trichloroacétonitrile (804  $\mu$ L, 7.8 mmol) et le DBU (96  $\mu$ L, 0.6 mmol) furent ajoutés sous azote à 0 °C. La température du milieu réactionnel est remontée jusqu'à température ambiante et la solution a été agitée durant 1 heure jusqu'à conversion complète du matériau de départ tel que jugé par CCM. La mixture fut concentrée sous pression réduite et le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/AcOEt 65 : 35). Afin de prévenir la dégradation du trichloroacétimide, la silice a été préalablement neutralisée par un traitement avec 1 % de Et<sub>3</sub>N dans AcOEt. Le trichloroacétimide de glycosyle a été obtenu avec un rendement de 98 % (1.127 g). À une solution du précédent trichloroacétimide de glycosyle (585 mg, 0.7 mmol), dans du dichlorométhane sec, le *p*-



iodophénol (250 mg, 1.1 mmol), le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (136  $\mu$ L, 0.8 mmol) et du tamis moléculaire 4Å furent ajoutés sous azote à - 10 °C. La température de la mixture est remontée jusqu'à température ambiante et le milieu réactionnel fut agité jusqu'à conversion complète du matériau de départ, tel que jugé par CCM. La réaction a été arrêtée par l'ajout de Et<sub>3</sub>N (52  $\mu$ L, 0.8 mmol) et la solution a été diluée avec du dichlorométhane (15 mL). Le tamis moléculaire fut enlevé par filtration, puis le filtrat a été concentré sous pression réduite. Le produit brut résiduel a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (hexanes/AcOEt 8 : 2 à 6 : 4) pour fournir le composé **105** sous forme de mousse blanche avec un rendement de 62 % sur trois étapes (571 mg); *R<sub>f</sub>* (hexanes/AcOEt 1 : 1) 0.47 ; pf : 96-98 °C (EtOH); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.99, 2.03, 2.04, 2.05, 2.07, 2.09, 2.11 (7 x s, 7 x 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.55 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> 1.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> 10.6 Hz, 1H, H-6b), 3.77-3.97 (m, 4H, H-5, H-6a, H-6a' and H-6b'), 4.07 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5',6a'</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5',6b'</sub> 6.5 Hz, H-5'), 5.00-5.38 (m, 8H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-1', H-2', H-3' and H-4'), 6.76 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.66 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 21.0 (COCH<sub>3</sub>), 61.7, 66.5, 66.6, 67.4, 68.2, 68.3, 68.9, 71.2, 72.8, 73.2 (C-2 to C-6 and C-2' to C-6'), 86.3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 96.3, 98.3 (C-1 and C-1'), 119.0, 138.8, 156.5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 169.5, 169.6, 170.0, 170.2, 170.4, 170.5, 170.6 (C=O).

#### 1,2-bis(prop-2-ynyloxy)éthane (**107**)<sup>87</sup>



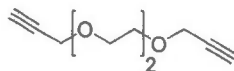
Le NaH 60% dans l'huile (1.447 g, 36.2 mmol) a été ajouté sous azote à une solution refroidie à 0 °C d'éthane-1,2-diol **106** (449 mg, 7.2 mmol) dans le DMF (2.00 mL). La mixture a été agitée durant 15 minutes, puis le bromure de propargyle d'une pureté de 80% (2.00 mL, 18.1 mmol) a été ajouté goutte-à-goutte. La température du milieu réactionnel est remontée à la température ambiante, puis la mixture fut agitée durant 14 heures. La réaction fut arrêtée par dilution avec H<sub>2</sub>O (5 mL), puis la phase aqueuse fut extraite à Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). La phase organique fut séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrée sous pression réduite. Le produit résiduel brut fut purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 8 : 2 à 75 : 25) pour fournir le composé **107** sous forme d'huile jaunâtre avec un rendement

<sup>87</sup> Chwalek, M.; et al. Synthesis and biological evaluation of multivalent carbohydrate ligands obtained by clic assembly of pseudo-rotaxanes. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7(8), 1680-1688.



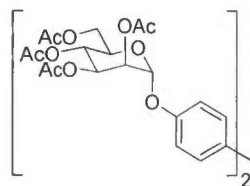
de 57 % (574 mg).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.42 (t, 2H,  $^4J$  2.4 Hz, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CCH}$ ), 3.69 (s, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.17 (d, 4H,  $^4J$  2.4 Hz, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CCH}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  58.2, 68.6, 74.6, 79.3.

### 3-(2-(2-(prop-2-ynyloxy)ethoxy)ethoxy)prop-1-yne (109)<sup>48</sup>



Le *tert*-butanolate de potassium 95 % (500 mg, 4.23 mmol) fut ajouté sous azote à une solution à température ambiante d'éthylène glycol bis tosylé **108** (350 mg, 0.84 mmol) et d'alcool propargylique (250  $\mu\text{L}$ , 4.23 mmol) dans le tétrahydrofurane (4.00 mL). Le milieu réactionnel a été agité durant 24 h. Le milieu réactionnel a été dilué avec 10 mL de THF et les sels inorganiques ont été filtrés. Le filtrat fut concentré sous pression réduite, puis le produit brut résiduel fut purifié par chromatographie par colonne sur gel de silice (hexanes/ $\text{AcOEt}$  85 : 15 à 8 : 2) pour fournir le composé **109** sous forme d'huile jaunâtre avec un rendement de 49 % (76 mg).  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  75 : 25) 0.43;  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.42 (t, 2H,  $^4J$  2.4 Hz, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CCH}$ ), 3.69 - 3.64 (m, 8H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.17 (d, 4H,  $^4J$  2.4 Hz, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CCH}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  58.3, 68.9, 70.3, 74.5, 79.5.

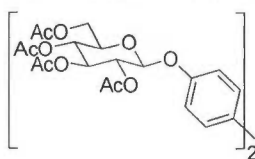
### 4,4'-Bis-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-biphényle (113 ou 7)



À partir du mannoside **90** (50 mg, 0.09 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/ $\text{AcOEt}$  1 : 1 et selon le *Protocole A*, le mannoside bivalent **113** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 90 % (35 mg) (70 % sous irradiation par micro-ondes).  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  55 : 45) 0.19;  $\text{pf}$  164-165°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  108.7 ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ ) (litt. 66.64 ( $c$  1.44,  $\text{CHCl}_3$ ))<sup>43</sup>;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.04, 2.05, 2.07, 2.22 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 4.07-4.15 (m, 4H, 2 x  $H$ -5 and  $H$ -6b), 4.30 (dd, 2H,  $^3J_{5,6a}$  5.8 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  12.6 Hz, 2 x  $H$ -6a), 5.39 (t, 2H,  $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5}$  10.2 Hz, 2 x  $H$ -4), 5.48 (dd, 2H,  $^3J_{1,2}$  1.6 Hz,  $^3J_{2,3}$  3.3

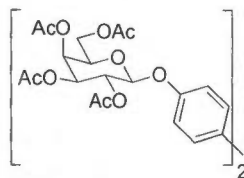
Hz, 2 x *H*-2), 5.56 (d, 2H,  $^3J_{1,2}$  1.6 Hz, 2 x *H*-1), 5.57 (dd, 2H,  $^3J_{2,3}$  3.3 Hz,  $^3J_{3,4}$  10.2 Hz, 2 x *H*-3), 7.15 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.8 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>), 7.48 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.8 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.7, 20.9 ( $\text{COCH}_3$ ), 62.1, 65.9, 68.8, 69.1, 69.3 (*C*-2 to *C*-6), 95.8 (*C*-1), 116.8, 127.9, 135.3, 154.9 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 169.7, 169.9, 170.0, 170.5 ( $\text{C}=\text{O}$ );  $\text{ESI}^+\text{-SMHR}$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_{20}$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  885.2214, trouvé : 885.2198.

#### 4,4'-Bis-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-biphényle (114 ou 8)



À partir du glucoside **94** (50 mg, 0.09 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et selon le *Protocole A*, le glucoside bivalent **114** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 81 % (31 mg) (60 % sous irradiation par micro-ondes).  $R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) 0.19; pf 198-200°C (litt. pf 199-210°C)<sup>44</sup>;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.04, 2.05, 2.06, 2.07 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.85-3.91 (m, 2H, 2 x *H*-5), 4.18 (dd, 2H,  $^3J_{5,6b}$  2.5 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  12.4 Hz, 2 x *H*-6b), 4.30 (dd, 2H,  $^3J_{5,6a}$  5.2 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  12.4 Hz, 2 x *H*-6a), 5.12 (d, 2H,  $^3J_{1,2}$  7.7 Hz, 2 x *H*-1), 5.14-5.21 (m, 2H, 2 x *H*-4), 5.25-5.35 (m, 4H, 2 x *H*-3 and *H*-2), 7.04 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.8 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>), 7.45 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.8 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.4, 20.5, 20.6, 20.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 61.9, 68.2, 71.1, 72.0, 72.6 (*C*-2 to *C*-6), 99.0 (*C*-1), 117.2, 127.9, 135.7, 156.1 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 169.2, 169.3, 170.2, 170.5 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

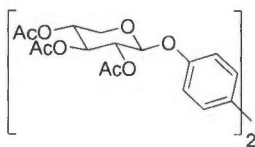
#### 4,4'-Bis-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-biphényle (115)



À partir du galactoside **96** (50 mg, 0.09 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et selon le *Protocole A*, le galactoside bivalent **115** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 96 % (37 mg) (70 % sous irradiation par micro-ondes).  $R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) 0.13; pf 219-220°C;  $[\alpha]_D^{22}$  11.9 ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$

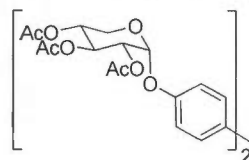
**RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2.07, 2.09, 2.18, 2.20 (4 x s, 4 x 6H, 8 x COCH<sub>3</sub>), 4.09 (ddd, 2H,  $^3J_{4,5}$  1.1 Hz,  $^3J_{5,6b}$  6.0 Hz,  $^3J_{5,6a}$  6.9 Hz, 2 x H-5), 4.16 (dd, 2H,  $^3J_{5,6b}$  6.0 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  11.2 Hz, 2 x H-6b), 4.26 (dd, 2H,  $^3J_{5,6a}$  6.9 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  11.2 Hz, 2 x H-6a), 5.08 (d, 2H,  $^3J_{1,2}$  8.0 Hz, 2 x H-1), 5.13 (dd, 2H,  $^3J_{3,4}$  3.3,  $^3J_{2,3}$  10.4 Hz, 2 x H-3), 5.48 (dd, 2H,  $^3J_{4,5}$  1.1 Hz,  $^3J_{3,4}$  3.3 Hz, 2 x H-4), 5.51 (dd, 2H,  $^3J_{1,2}$  8.0 Hz,  $^3J_{2,3}$  10.4 Hz, 2 x H-2), 7.06 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.2 Hz, 2 x H<sub>Ar</sub>), 7.46 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.2 Hz, 2 x H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  20.5, 20.6, 20.7 (COCH<sub>3</sub>), 61.3, 66.8, 68.6, 70.8, 71.0 (C-2 to C-6), 99.7 (C-1), 117.2, 128.0, 135.7, 156.3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 169.4, 170.1, 170.2, 170.4 (C=O); **ESI<sup>+</sup>-SMHR *m/z*** calculé pour C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>O<sub>20</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 869.2475, trouvé : 869.2471.

#### 4,4'-Bis-(2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\beta$ -D-xylopyranosyl)-biphényle (116)



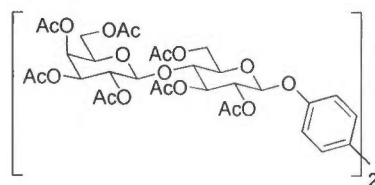
À partir du xyloside **98** (43 mg, 0.09 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et selon le *Protocole A*, le xyloside bivalent **116** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 94 % (30 mg) (72 % sous irradiation par micro-ondes). *R<sub>f</sub>* (hexane/AcOEt 1 : 1) 0.38; pf 174-176°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -25.1 (*c* 0.24, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2.09, 2.10 (3 x s, 3 x 6H, 6 x COCH<sub>3</sub>), 3.55 (dd, 2H,  $^3J_{4,5b}$  7.7 Hz,  $^2J_{5a,5b}$  12.1 Hz, 2H, 2 x H-5b), 4.25 (dd, 2H,  $^3J_{4,5a}$  4.7 Hz,  $^2J_{5a,5b}$  12.1 Hz, 2 x H-5a), 5.03 (td, 2H,  $^3J_{4,5a}$  4.7 Hz,  $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5b}$  7.7 Hz, 2 x H-4), 5.16-5.30 (m, 6H, 2 x H-1 and H-2 and H-3), 7.06 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.6 Hz, 2 x H<sub>Ar</sub>), 7.47 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.6 Hz, 2 x H<sub>Ar</sub>); **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  20.6, 20.7, 20.8 (COCH<sub>3</sub>), 61.9, 68.5, 70.1, 70.7 (C-2 to C-5), 98.5 (C-1), 117.1, 128.0, 135.5, 155.9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 169.4, 169.8, 169.9 (C=O); **ESI<sup>+</sup>-SMHR *m/z*** calculé pour C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>O<sub>16</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 725.2052, trouvé : 725.2044.

**4,4'-Bis-(2,3,4-tri-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-xylopyranosyl)-biphényle (117)**



À partir du xyloside **99** (43 mg, 0.09 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et selon le *Protocole A*, le xyloside bivalent **117** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 91 % (29 mg) (69 % sous irradiation par micro-ondes).  $R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) 0.19; pf 84-86°C;  $[\alpha]_D^{24}$  157.5 ( $c$  0.21,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.06, 2.08, 2.09 (3 x s, 3 x 6H, 6 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.74 (t, 2H,  $^3J_{4,5b} = ^2J_{5a,5b}$  11.0 Hz, 2 x  $H$ -5b), 3.93 (dd, 2H,  $^3J_{4,5a}$  6.1 Hz,  $^2J_{5a,5b}$  10.6 Hz, 2 x  $H$ -5a), 5.00 (dd, 2H,  $^3J_{1,2}$  3.1 Hz,  $^3J_{2,3}$  10.6 Hz, 2 x  $H$ -2), 5.08 (td, 2H,  $^3J_{4,5a}$  6.1 Hz,  $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5b}$  10.6 Hz, 2 x  $H$ -4), 5.73 (t, 2H,  $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4}$  10.6 Hz, 2 x  $H$ -3), 5.74 (d, 2H,  $^3J_{1,2}$  3.1 Hz, 2 x  $H$ -1), 7.13 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.5 Hz, 2 x  $H_{Ar}$ ), 7.48 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.5 Hz, 2 x  $H_{Ar}$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.7, 20.8 ( $\text{COCH}_3$ ), 59.0, 69.1, 69.4, 70.6 ( $C$ -2 to  $C$ -5), 94.2 ( $C$ -1), 116.8, 128.0, 135.2, 155.4 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 170.0, 170.1, 170.3 ( $\text{C}=\text{O}$ );  $\text{ESI}^+\text{-SMHR}$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_{16}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  725.2052, trouvé : 725.2039.

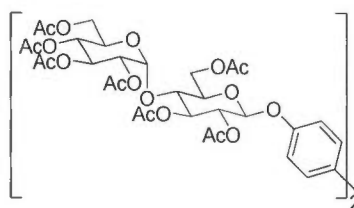
**4,4'-Bis-[4-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2,3,6-tri-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranosyloxy]-biphényle (118)**



À partir du lactoside **101** (76 mg, 0.09 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 4 : 6 et selon le *Protocole A*, le lactoside bivalent **118** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 84 % (54 mg) (54 % sous irradiation par micro-ondes).  $R_f$  (hexane/AcOEt 4 : 6) 0.21; pf 130-132°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -8.3 ( $c$  0.33,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.98, 2.07, 2.08, 2.09, 2.10, 2.17 (7 x s, 7 x 6H, 14 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.78-3.83 (m, 2H, 2 x  $H$ -5), 3.89 (m, 2H, 2 x  $H$ -4), 3.92 (m, 2H, 2 x  $H$ -5'), 4.05-4.20 (m, 6H, 2 x  $H$ -6b, 2 x  $H$ -6a' and 2 x  $H$ -6b'), 4.52 (d, 2H,  $^3J_{1,2}$  7.8 Hz, 2 x  $H$ -1'), 4.52-4.53 (m, 2H, 2 x

*H*-6a), 4.98 (dd, 2H,  $^3J_{3',4'}$  3.3 Hz,  $^3J_{2',3'}$  10.4 Hz, 2 x *H*-3'), 5.09 (d, 2H,  $^3J_{1,2}$  7.5 Hz, 2 x *H*-1), 5.12 (dd, 2H,  $^3J_{1',2'}$  8.0 Hz,  $^3J_{2',3'}$  10.4 Hz, 2 x *H*-2'), 5.21 (dd, 2H,  $^3J_{1,2}$  7.8 Hz,  $^3J_{2,3}$  8.8 Hz, 2 x *H*-2), 5.31 (t, 2H,  $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4}$  8.8 Hz, 2 x *H*-3), 5.36 (d, 2H,  $^3J_{3',4'}$  3.3 Hz, 2 x *H*-4'), 7.03 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.8 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>), 7.45 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.8 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5, 20.6, 20.7, 20.8 ( $\text{COCH}_3$ ), 60.8, 62.0, 66.6, 69.1, 70.7, 70.9, 71.5, 72.7, 72.8, 76.2 (*C*-2 to *C*-6 and *C*-2' to *C*-6'), 98.7, 101.1 (*C*-1 and *C*-1'), 117.2, 128.0, 135.7, 156.1 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 169.1, 169.6, 169.8, 170.1, 170.2, 170.3, 170.4 (*C*=O);  $\text{ESI}^+$ -SMHR *m/z* calculé pour  $\text{C}_{64}\text{H}_{78}\text{O}_{36}$  [*M* + Na] $^+$  1445.4165, trouvé : 1445.4162.

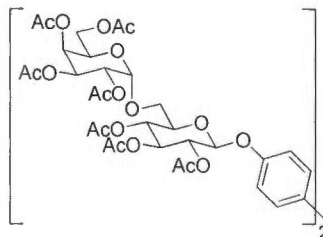
**4,4'-Bis-[4-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-2,3,6-tri-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranosyloxy]-biphényle (119)**



À partir du maltoside **103** (76 mg, 0.09 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 4 : 6 et selon le *Protocole A*, le maltoside bivalent **119** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 80 % (52 mg) (57 % sous irradiation par micro-ondes). *R<sub>f</sub>* (hexane/AcOEt 1 : 1) 0.18; pf 120-122°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  58.0 (*c* 0.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.02, 2.04, 2.06, 2.07, 2.11, 2.12 (7 x s, 7 x 6H, 14 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.88-3.92 (m, 2H, 2 x *H*-5'), 3.96-4.05 (m, 2H, 2 x *H*-5), 4.07 (dd, 2H,  $^3J_{5',6b'}$  2.2 Hz,  $^2J_{6a',6b'}$  12.5 Hz, 2 x *H*-6b'), 4.13 (t, 2H,  $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5}$  9.6 Hz, 2 x *H*-4), 4.23-4.32 (m, 4H, 2 x *H*-6b and 2 x *H*-6a'), 4.51 (dd, 2H,  $^3J_{5,6a}$  2.7 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  12.1 Hz, 2 x *H*-6a), 4.88 (dd, 2H,  $^3J_{1',2'}$  4.1 Hz,  $^3J_{2',3'}$  10.4 Hz, 2 x *H*-2'), 5.07 (t, 2H,  $^3J_{3',4'} = ^3J_{4',5'}$  9.6 Hz, 2 x *H*-4'), 5.10-5.19 (m, 4H, 2 x *H*-1 and 2 x *H*-2), 5.35 (t, 2H,  $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4}$  9.6 Hz, 2 x *H*-3), 5.38 (dd, 2H,  $^3J_{3',4'}$  9.6 Hz,  $^3J_{2',3'}$  10.4 Hz, 2 x *H*-3'), 5.46 (d, 2H,  $^3J_{1',2'}$  4.1 Hz, 2 x *H*-1'), 7.04 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.6 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>), 7.47 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.6 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9 ( $\text{COCH}_3$ ), 61.5, 62.8, 68.0, 68.6, 69.3, 70.0, 72.0, 72.3, 72.6, 75.3 (*C*-2 to *C*-6 and *C*-2' to *C*-6'), 95.6, 98.4 (*C*-1 and *C*-1'), 117.2, 128.0, 135.7, 156.0 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 169.4, 169.6, 170.0, 170.2, 170.4,

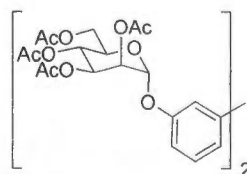
170.5 (C=O);  $\text{ESI}^+\text{-SMHR } m/z$  calculé pour  $\text{C}_{64}\text{H}_{78}\text{O}_{36}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  1445.4165, trouvé : 1445.4173.

**4,4'-Bis-[6-O-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2,3,4-tri-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranosyloxy]-biphényle (120)**



À partir du mélibioside **105** (76 mg, 0.09 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 4 : 6 et selon le *Protocole A*, le mélibioside bivalent **130** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 87 % (56 mg) (60 % sous irradiation par micro-ondes).  $R_f$  (hexane/AcOEt 4:6) 0.21; pf 118-120 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  85.6 ( $c$  0.14,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.92, 2.01, 2.05, 2.07, 2.08, 2.10, 2.12 (7 x s, 7 x 6H, 14 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.60 (dd, 2H,  $^3J_{5,6b}$  1.4 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  10.1 Hz, 2 x  $H$ -6b), 3.76-3.97 (m, 8H, 2 x  $H$ -5,  $H$ -6a,  $H$ -6a' and  $H$ -6b'), 4.20 (t, 2H,  $^3J_{5',6a'} = ^3J_{5',6b'}$  6.5 Hz, 2 x  $H$ -5'), 5.05-5.35 (m, 14H, 2 x  $H$ -1,  $H$ -2,  $H$ -3,  $H$ -4,  $H$ -1',  $H$ -2' and  $H$ -4'), 5.40 (dd, 2H,  $^3J_{3',4'}$  3.5 Hz,  $^3J_{2',3'}$  10.0 Hz, 2 x  $H$ -3'), 7.03 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.6 Hz, 2 x  $H_{Ar}$ ), 7.60 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.6 Hz, 2 x  $H_{Ar}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.4, 20.5, 20.6, 20.7, 20.8 ( $\text{COCH}_3$ ), 61.5, 66.3, 66.4, 67.3, 68.0, 68.1, 68.7, 71.1, 72.7, 72.9 ( $C$ -2 to  $C$ -6 and  $C$ -2' to  $C$ -6'), 96.2, 98.4 ( $C$ -1 and  $C$ -1'), 116.7, 128.2, 135.7, 155.9 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 169.3, 169.4, 169.8, 170.0, 170.2, 170.3, 170.5 (C=O);  $\text{ESI}^+\text{-SMHR } m/z$  calculé pour  $\text{C}_{64}\text{H}_{78}\text{O}_{36}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  1445.4165, trouvé : 1445.4160.

**3,3'-Bis-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-biphényle (121)**

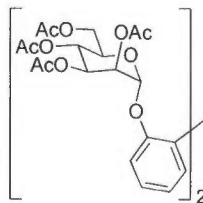


À partir du mannoside **91** (50 mg, 0.09 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et selon le *Protocole A*, le mannoside bivalent **121** fut obtenu sous



forme de solide jaunâtre avec un rendement de 94 % (36 mg) (73 % sous irradiation par micro-ondes).  $R_f$  (hexane/AcOEt 55 : 45) 0.24; décomp. après 160°C;  $[\alpha]_D^{23}$  64.7 ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.97, 2.05, 2.07, 2.22 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 4.07 (dd, 2H,  $^3J_{5,6b}$  1.9 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  12.0 Hz, 2 x  $H$ -6b), 4.10-4.17 (m, 2H, 2 x  $H$ -5), 4.30 (dd, 2H,  $^3J_{5,6a}$  5.2 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  12.0 Hz, 2 x  $H$ -6a), 5.39 (t, 2H,  $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5}$  9.9 Hz, 2 x  $H$ -4), 5.48 (dd, 2H,  $^3J_{1,2}$  2.2 Hz,  $^3J_{2,3}$  3.3 Hz, 2 x  $H$ -2), 5.60 (dd, 2H,  $^3J_{2,3}$  3.3 Hz,  $^3J_{3,4}$  9.9 Hz, 2 x  $H$ -3), 5.62 (d, 2H,  $^3J_{1,2}$  2.2 Hz, 2 x  $H$ -1), 7.09 (dt, 2H,  $^4J_{H,H}$  1.3 Hz,  $^3J_{H,H}$  7.9 Hz, 2 x  $H_{Ar}$ ), 7.28-7.34 (m, 4H, 4 x  $H_{Ar}$ ), 7.38 (t, 2H,  $^3J_{H,H}$  7.9 Hz, 2 x  $H_{Ar}$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5, 20.7, 20.9 ( $\text{COCH}_3$ ), 62.1, 65.9, 68.9, 69.2, 69.4 ( $C$ -2 to  $C$ -6), 95.8 ( $C$ -1), 115.3, 115.5, 121.8, 130.0, 142.2, 156.0 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 169.8, 169.9, 170.0, 170.5 ( $\text{C}=\text{O}$ );  $\text{ESI}^+\text{-SMHR } m/z$  calculé pour  $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_{20}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  869.2475, trouvé : 869.2466.

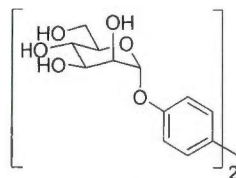
### 2,2'-Bis-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-biphényle (122)



À partir du mannoside **92** (50 mg, 0.09 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et selon le *Protocole A*, le mannoside bivalent **122** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 33 % (13 mg) (23 % sous irradiation par micro-ondes).  $R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) 0.26; décomp. après 160°C;  $[\alpha]_D^{23}$  20.7 ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.92, 1.96, 2.01, 2.14 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.57-3.61 (m, 2H, 2 x  $H$ -5), 3.92 (dd, 2H,  $^3J_{5,6b}$  1.9 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  12.2 Hz, 2 x  $H$ -6b), 4.11 (dd, 2H,  $^3J_{5,6a}$  5.2 Hz,  $^2J_{6a,6b}$  12.2 Hz, 2 x  $H$ -6a), 4.90 (dd, 2H,  $^3J_{2,3}$  3.3 Hz,  $^3J_{3,4}$  10.2 Hz, 2 x  $H$ -3), 5.19 (t, 2H,  $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5}$  10.2 Hz, 2 x  $H$ -4), 5.32 (dd, 2H,  $^3J_{1,2}$  1.9 Hz,  $^3J_{2,3}$  3.3 Hz, 2 x  $H$ -2), 5.68 (d, 2H,  $^3J_{1,2}$  1.9 Hz, 2 x  $H$ -1), 7.18 (td, 2H,  $^4J_{H,H}$  1.1 Hz,  $^3J_{H,H}$  7.1 Hz, 2 x  $H_{Ar}$ ), 7.28-7.36 (m, 4H, 2 x  $H_{Ar}$ ), 7.39 (td, 2H,  $^4J_{H,H}$  1.7 Hz,  $^3J_{H,H}$  7.1 Hz, 2 x  $H_{Ar}$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6, 20.7, 20.8 ( $\text{COCH}_3$ ), 62.0, 65.5, 68.8, 68.9, 69.1 ( $C$ -2 to  $C$ -6), 96.9 ( $C$ -1), 116.1, 123.3, 129.1, 129.2, 130.8, 153.1 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 169.6, 169.9, 170.6 ( $\text{C}=\text{O}$ );  $\text{ESI}^+\text{-SMHR } m/z$  calculé pour  $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_{20}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  869.2475, trouvé : 869.2466.

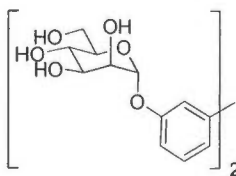


### 4,4'-Bis-( $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-biphényle (123)



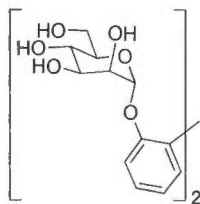
À partir du mannoside bivalent **113** (35 mg, 0.04 mmol) et selon le *Protocole B*, le mannoside bivalent déprotégé **123** fut obtenu sous forme de mousse jaunâtre avec un rendement quantitatif (21 mg). Décomp. après 220-225°C;  $[\alpha]_D^{20}$  129.6 (*c* 1, DMSO- $d_6$ );  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$  et échange  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.40-3.86 (m, 12H, 2 x *H*-2, *H*-3, *H*-4, *H*-5, *H*-6a and *H*-6b), 5.38 (s, 2H, 2 x *H*-1), 7.10 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  6.9 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.50 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  6.9 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO):  $\delta$  61.1, 66.7, 70.1, 70.7, 75.1 (*C*-2 to *C*-6), 99.0 (*C*-1), 117.2, 127.4, 133.5, 155.7 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ );  $\text{ESI}^+$ -SMHR *m/z* calculé pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$  [*M* + Na] $^+$  533.1629, trouvé : 533.1625.

### 3,3'-Bis-( $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-biphényle (124)



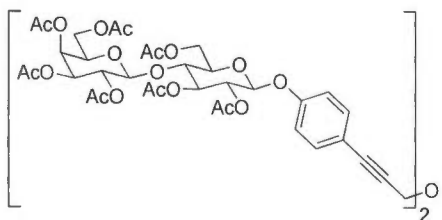
À partir du mannoside bivalent **121** (35 mg, 0.04 mmol) et selon le *Protocole B*, le mannoside bivalent déprotégé **124** fut obtenu sous forme de mousse jaunâtre avec un rendement quantitatif (21 mg). Décomp. après 140 °C;  $[\alpha]_D^{22}$  97.3 (*c* 0.23,  $\text{H}_2\text{O}$ );  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$  et échange  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.40-3.57 (m, 8H, 2 x *H*-4, *H*-5, *H*-6a and *H*-6b), 3.70 (dd, 2H,  $^3J_{2,3}$  3.3 Hz,  $^3J_{3,4}$  8.9 Hz, 2 x *H*-3), 3.85 (dd, 2H,  $^3J_{1,2}$  1.6 Hz,  $^3J_{2,3}$  3.3 Hz, 2 x *H*-2), 5.43 (d, 2H,  $^3J_{1,2}$  1.6 Hz, 2 x *H*-1), 7.05 (dt, 2H,  $^4J_{\text{H,H}}$  1.2 Hz,  $^3J_{\text{H,H}}$  7.7 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.28-7.24 (m, 4H, 4 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.35 (t, 2H,  $^3J_{\text{H,H}}$  7.7 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  61.4, 67.1, 70.6, 71.0, 75.2 (*C*-2 to *C*-6), 99.4 (*C*-1), 115.8, 116.9, 121.4, 130.9, 142.1, 157.4 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ );  $\text{ESI}^+$ -SMHR *m/z* calculé pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$  [*M* + Na] $^+$  533.1629, trouvé : 533.1624.

### 2,2'-Bis-( $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-biphényle (125)



À partir du mannoside bivalent **122** (35 mg, 0.04 mmol) et selon le *Protocole B*, le mannoside bivalent déprotégé **125** fut obtenu sous forme de mousse jaunâtre avec un rendement quantitatif (21 mg). Décomp. après 150°C;  $[\alpha]_D^{23}$  18.3 (*c* 0.27, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> et échange D<sub>2</sub>O):  $\delta$  3.20-3.25 (m, 2H, 2 x H-5), 3.27 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> 3.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> 9.5 Hz, 2 x H-3), 3.45 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> 9.5 Hz, 2 x H-4), 3.46 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> 5.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> 12.0 Hz, 2 x H-6b), 3.52 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> 2.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> 12.0 Hz, 2 x H-6a), 3.58 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> 3.2 Hz, 2 x H-2), 5.27 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> 1.7 Hz, 2 x H-1), 7.09 (td, 2H, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> 7.4 Hz, 2 x H<sub>Ar</sub>), 7.19 (dd, 2H, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> 7.4 Hz, 2 x H<sub>Ar</sub>), 7.29 (dd, 2H, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> 1.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> 7.4 Hz, 2 x H<sub>Ar</sub>), 7.33 (td, 2H, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> 7.4 Hz, 2 x H<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C RMN (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  61.2, 66.8, 70.5, 70.9, 74.9 (C-2 to C-6), 100.1 (C-1), 117.0, 122.8, 129.2, 129.6, 131.7, 154.4 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); ESI<sup>+</sup>-SMHR *m/z* calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>12</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 533.1629, trouvé 533.1616.

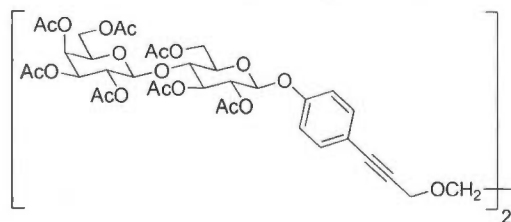
### Cluster bivalent lactosylé acétylé (Éther) (126)



À partir du lactoside **101** (110 mg, 0.13 mmol), de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.6 mg, 0.007 mmol), de CuI (0.6 mg, 0.003 mmol) et de l'espaceur propargylé **110** (6.1  $\mu$ L, 0.06 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 4 : 6 et selon le *Protocole C*, le lactoside bivalent **126** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 71 % (64 mg). *R<sub>f</sub>* (hexane/AcOEt 4 : 6) 0.21; pf 116 - 118 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.97, 2.04, 2.05, 2.06, 2.07, 2.08 (7 x s, 7 x 6H, 14 x COCH<sub>3</sub>), 3.79 (dd, 2H, *J* 5.8, 9.8 Hz), 3.89 (t, 4H, *J* 8.4 Hz), 4.03 - 4.20 (m, 6H), 4.38 - 4.55 (m, 8H), 4.96 (dd, 2H, *J* 3.4, 10.4 Hz), 5.04 - 5.21 (m,

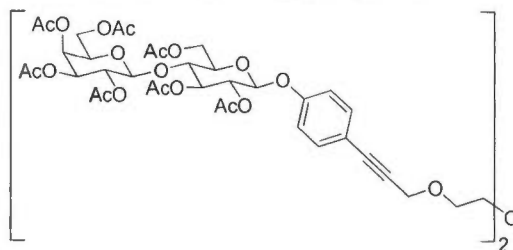
6H), 5.28 (t, 2H,  $J$  8.8 Hz), 5.35 (d, 2H,  $J$  3.4 Hz), 6.90 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.9 Hz,  $2 \times H_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.9 Hz,  $2 \times H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 57.4, 60.8, 61.9, 66.5, 69.0, 70.7, 70.8, 71.3, 72.7, 72.8, 76.1, 83.7, 86.1, 98.2, 101.1, 116.6, 117.2, 133.2, 156.7, 169.0, 169.5, 169.7, 170.0, 170.1, 170.2, 170.3;  $\text{ESI}^+\text{-SMHR}$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{70}\text{H}_{82}\text{O}_{37}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  1537.4427, trouvé : 1537.4403.

#### Cluster bivalent lactosylé acétylé (Monoéthylène glycol) (127)



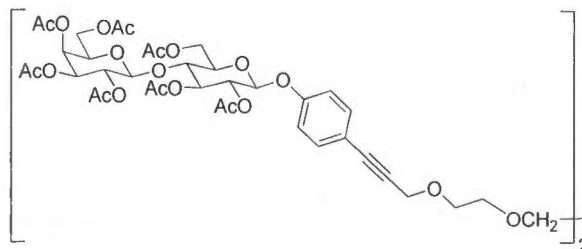
À partir du lactoside **101** (64 mg, 0.08 mmol), de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (2.6 mg, 0.004 mmol), de  $\text{CuI}$  (0.3 mg, 0.002 mmol) et de l'espaceur propargylé **107** (6.2 mg, 0.03 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/ $\text{AcOEt}$  4 : 6 et selon le *Protocole C*, le lactoside bivalent **127** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 28 % (15 mg).  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  4 : 6) 0.18;  $\text{pf}$  92 - 93 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.98, 2.06, 2.08, 2.09, 2.17 (7 x s, 7 x 6H, 14 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.75 - 3.85 (m, 6H), 3.90 (t, 4H,  $J$  7.7 Hz), 4.06 - 4.20 (m, 6H), 4.40 - 4.56 (m, 8H), 4.98 (dd, 2H,  $J$  3.2, 9.6 Hz), 5.04 - 5.24 (m, 6H), 5.29 (t, 2H,  $J$  8.7 Hz), 5.37 (d, 2H,  $J$  3.3 Hz), 6.90 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  7.7 Hz,  $2 \times H_{\text{Ar}}$ ), 7.37 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  7.9 Hz,  $2 \times H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.4, 20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 59.2, 60.8, 62.0, 66.6, 69.0, 69.1, 70.7, 70.9, 71.4, 72.7, 72.8, 76.2, 84.0, 85.8, 98.3, 101.1, 116.7, 117.5, 133.2, 156.7, 169.1, 169.5, 169.7, 170.0, 170.1, 170.2, 170.3;  $\text{ESI}^+\text{-SMHR}$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{72}\text{H}_{86}\text{O}_{38}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  1581.4649, trouvé : 1581.4553.

### Cluster bivalent lactosylé acétylé (Diéthylène glycol) (128)



À partir du lactoside **101** (83 mg, 0.10 mmol), de  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (3.4 mg, 0.005 mmol), de  $\text{CuI}$  (0.4 mg, 0.002 mmol) et de l'espaceur propargylé **109** (8.11 mg, 0.04 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/ $\text{AcOEt}$  35 : 65 et selon le *Protocole C*, le lactoside bivalent **128** fut obtenu sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement de 48 % (34 mg).  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  4 : 6) 0.28; pf 100 - 103 °C;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.96, 2.04, 2.05, 2.06, 2.07, 2.17 (7 x s, 7 x 6H, 14 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.68 - 3.84 (m, 10H), 3.89 (t, 4H,  $J$  8.9 Hz), 4.04 - 4.19 (m, 6H), 4.40 (s, 4H), 4.45 - 4.54 (m, 4H), 4.96 (dd, 2H,  $J$  3.4, 10.4 Hz), 5.04 - 5.21 (m, 6H), 5.27 (t, 2H,  $J$  8.7 Hz), 5.35 (d, 2H,  $J$  3.4 Hz), 6.89 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.8 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.36 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.7 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 59.2, 60.8, 62.0, 66.6, 69.1, 69.2, 70.5, 70.7, 70.9, 71.4, 72.8, 72.9, 76.2, 84.5, 85.6, 98.3, 101.1, 116.7, 117.5, 133.2, 156.7, 169.1, 169.5, 169.7, 170.0, 170.1, 170.2, 170.3;  $\text{ESI}^+$ -SMHR  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{74}\text{H}_{90}\text{O}_{39}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  1625.4951, trouvé : 1625.4883.

### Cluster bivalent lactosylé acétylé (Triéthylène glycol) (129)

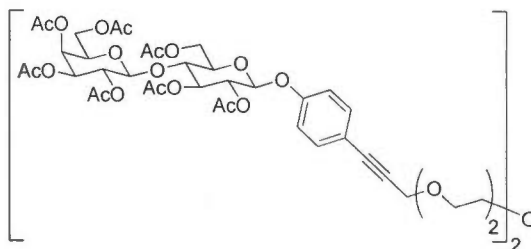


À partir du lactoside **101** (110 mg, 0.13 mmol), de  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (4.6 mg, 0.007 mmol), de  $\text{CuI}$  (0.6 mg, 0.003 mmol) et de l'espaceur propargylé **111** (13.4 mg, 0.06 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/ $\text{AcOEt}$  35 : 65 et selon le *Protocole C*, le lactoside bivalent **129** fut obtenu sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement de 39 % (38 mg).  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  3 : 7) 0.26;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.98, 2.05, 2.06, 2.07, 2.08,



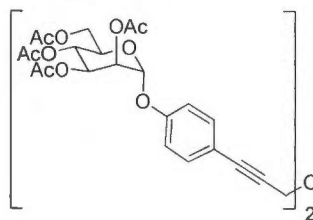
2.09, 2.17 (7 x s, 7 x 6H, 14 x COCH<sub>3</sub>), 3.66 - 3.85 (m, 14H), 3.90 (t, 4H, *J* 8.0 Hz), 4.05 - 4.23 (m, 6H), 4.41 (s, 4H), 4.45 - 4.57 (m, 4H), 4.97 (dd, 2H, *J* 3.4, 10.4 Hz), 5.07 (d, 2H, *J* 7.6 Hz), 5.10 - 5.21 (m, 4H), 5.28 (t, 2H, *J* 8.8 Hz), 5.36 (d, 2H, *J* 3.3 Hz), 6.90 (d, 4H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> 8.9 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>), 7.37 (d, 4H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> 8.9 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.4, 20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 59.2, 60.8, 62.0, 66.6, 69.0, 69.2, 70.5, 70.6, 70.7, 70.9, 71.3, 72.7, 72.8, 76.2, 84.5, 85.6, 98.3, 101.1, 116.7, 117.5, 133.2, 156.6, 169.1, 169.6, 169.7, 170.0, 170.1, 170.2, 170.3; ESI<sup>+</sup>-SMHR *m/z* calculé pour C<sub>76</sub>H<sub>94</sub>O<sub>40</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 1669.5214, trouvé : 1669.5148.

### Cluster bivalent lactosylé acétylé (Tétraéthylène glycol) (130)



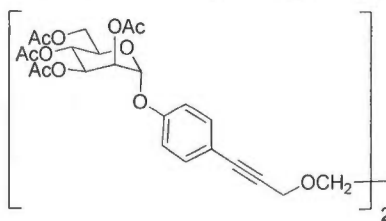
À partir du lactoside **101** (80 mg, 0.10 mmol), de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.4 mg, 0.005 mmol), de CuI (0.4 mg, 0.002 mmol) et de l'espaceur propargylé **112** (11.6 mg, 0.04 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 3 : 7 et selon le *Protocole C*, le lactoside bivalent **130** fut obtenu sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement de 41 % (30 mg). *R<sub>f</sub>* (hexane/AcOEt 3 : 7) 0.16; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.98, 2.06, 2.07, 2.08, 2.09, 2.17 (7 x s, 7 x 6H, 14 x COCH<sub>3</sub>), 3.64 - 3.79 (m, 16H), 3.82 (dd, 2H, *J* 1.7, 5.8 Hz), 3.90 (t, 4H, *J* 8.1 Hz), 4.05 - 4.20 (m, 6H), 4.41 (s, 4H), 4.47 - 4.55 (m, 4H), 4.97 (dd, 2H, *J* 3.2, 10.5 Hz), 5.07 (d, 2H, *J* 7.4 Hz), 5.09 - 5.22 (m, 4H), 5.28 (t, 2H, *J* 8.8 Hz), 5.36 (d, 2H, *J* 3.3 Hz), 6.90 (d, 4H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> 8.5 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>), 7.37 (d, 4H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> 8.7 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.4, 20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 59.2, 60.8, 62.0, 66.6, 69.0, 69.2, 70.4, 70.5, 70.6, 70.7, 70.9, 71.3, 72.7, 72.8, 76.2, 84.5, 85.6, 98.3, 101.1, 116.7, 117.5, 133.2, 156.6, 169.1, 169.5, 169.7, 170.0, 170.1, 170.2, 170.3; ESI<sup>+</sup>-SMHR *m/z* calculé pour C<sub>78</sub>H<sub>98</sub>O<sub>41</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 1713.547, trouvé : 1713.5408.

### Cluster bivalent mannosylé acétylé (Éther) (131)



À partir du mannoside **90** (150 mg, 0.27 mmol), de  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (9.6 mg, 0.01 mmol), de  $\text{CuI}$  (1.1 mg, 0.006 mmol) et de l'espaceur propargylé **110** (12.7  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/ $\text{AcOEt}$  1 : 1 et selon le *Protocole C*, le mannoside bivalent **131** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 74 % (86 mg).  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  1 : 1) 0.10;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.03, 2.04, 2.06, 2.20 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 4.01 - 4.12 (m, 4H), 4.27 (dd, 2H,  $J$  6.0, 12.7 Hz), 4.52 (s, 4H), 5.36 (t, 2H,  $J$  9.9 Hz), 5.44 (dd, 2H,  $J$  1.8, 3.4 Hz), 5.53 (s, 2H), 5.54 (dd, 2H,  $J$  2.6, 10.6 Hz), 7.04 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.8 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.41 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.5 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.7, 20.8, 57.4, 62.1, 65.9, 68.7, 69.2, 69.3, 83.8, 86.1, 95.6, 116.4, 117.1, 133.3, 155.6, 169.7, 169.9, 170.0, 170.5.

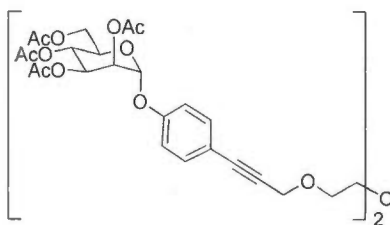
### Cluster bivalent mannosylé acétylé (Monoéthylène glycol) (132)



À partir du mannoside **90** (150 mg, 0.27 mmol), de  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (9.6 mg, 0.01 mmol), de  $\text{CuI}$  (1.1 mg, 0.006 mmol) et de l'espaceur propargylé **107** (17 mg, 0.12 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/ $\text{AcOEt}$  1 : 1 et selon le *Protocole C*, le mannoside bivalent **132** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 48 % (58 mg).  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  4 : 6) 0.55;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.02, 2.03, 2.05, 2.20 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.81 (s, 4H), 4.00 - 4.12 (m, 4H), 4.27 (dd, 2H,  $J$  6.0, 12.7 Hz), 4.43 (s, 4H), 5.35 (t, 2H,  $J$  9.9 Hz), 5.43 (dd, 2H,  $J$  1.8, 3.4 Hz), 5.52 (s, 2H), 5.54 (dd, 2H,  $J$  2.8, 9.6 Hz), 7.03 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.9 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.9 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (75

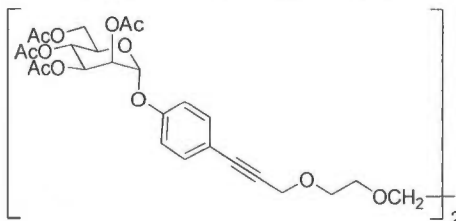
**MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  20.6, 20.8, 59.2, 62.0, 65.8, 68.7, 68.9, 69.2, 69.3, 84.3, 85.7, 95.6, 116.4, 117.3, 133.3, 155.5, 169.7, 169.8, 169.9, 170.4.

**Cluster bivalent mannosylé acétylé (Diéthylène glycol) (133)**



À partir du mannoside **90** (67 mg, 0.12 mmol), de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.3 mg, 0.006 mmol), de CuI (0.5 mg, 0.003 mmol) et de l'espaceur propargylé **109** (10 mg, 0.05 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et selon le *Protocole C*, le mannoside bivalent **133** fut obtenu sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement de 79 % (44 mg). *R<sub>f</sub>* (hexane/AcOEt 35 : 65) 0.57; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.02, 2.03, 2.05, 2.20 (4 x s, 4 x 6H, 8 x COCH<sub>3</sub>), 3.70 - 3.80 (m, 8H), 4.01 - 4.14 (m, 4H), 4.27 (dd, 2H, *J* 6.0, 12.7 Hz), 4.41 (s, 4H), 5.35 (t, 2H, *J* 9.9 Hz), 5.43 (dd, 2H, *J* 1.8, 3.4 Hz), 5.52 (s, 2H), 5.54 (dd, 2H, *J* 3.0, 9.6 Hz), 7.03 (d, 4H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> 8.8 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>), 7.38 (d, 4H, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> 8.8 Hz, 2 x *H*<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20.6, 20.8, 59.2, 62.0, 65.8, 68.7, 69.1, 69.2, 69.3, 70.5, 84.5, 85.6, 95.6, 116.4, 117.3, 133.2, 155.5, 169.7, 169.8, 169.9, 170.4.

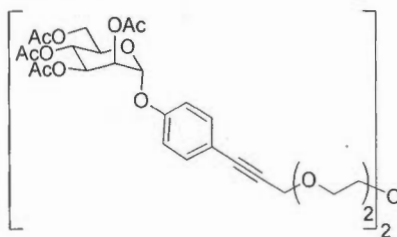
**Cluster bivalent mannosylé acétylé (Triéthylène glycol) (134)**



À partir du mannoside **90** (150 mg, 0.27 mmol), de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.6 mg, 0.01 mmol), de CuI (1.1 mg, 0.006 mmol) et de l'espaceur propargylé **111** (28 mg, 0.12 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 4 : 6 et selon le *Protocole C*, le mannoside bivalent **134** fut obtenu sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement de 56 % (74 mg). *R<sub>f</sub>* (hexane/AcOEt 45 : 55) 0.16; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.03, 2.04, 2.06, 2.20 (4 x s, 4 x 6H, 8 x COCH<sub>3</sub>), 3.63 - 3.84 (m, 12H), 4.01 - 4.12 (m, 4H), 4.27 (dd, 2H, *J* 5.9, 12.7 Hz),

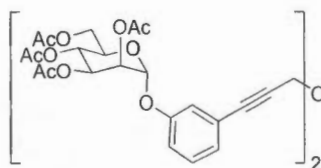
4.41 (s, 4H), 5.36 (t, 2H,  $J$  9.9 Hz), 5.43 (dd, 2H,  $J$  1.8, 3.5 Hz), 5.52 (s, 2H), 5.54 (dd, 2H,  $J$  2.9, 10.3 Hz), 7.03 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.9 Hz, 2 x  $H_{Ar}$ ), 7.39 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.9 Hz, 2 x  $H_{Ar}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.7, 20.8, 59.2, 62.1, 65.9, 68.8, 69.2, 69.3, 70.5, 70.6, 84.5, 85.6, 95.6, 116.4, 117.3, 133.3, 155.5, 169.7, 169.8, 169.9, 170.5.

#### Cluster bivalent mannosylé acétylé (Tétraéthylène glycol) (135)



À partir du mannoside **90** (150 mg, 0.27 mmol), de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (9.6 mg, 0.01 mmol), de  $\text{CuI}$  (1.1 mg, 0.006 mmol) et de l'espaceur propargylé **112** (33.3 mg, 0.12 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/ $\text{AcOEt}$  3 : 7 et selon le *Protocole C*, le mannoside bivalent **135** fut obtenu sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement de 63 % (86 mg).  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  3 : 7) 0.29;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.03, 2.04, 2.06, 2.20 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.64 - 3.81 (m, 16H), 4.03 - 4.11 (m, 4H), 4.28 (dd, 2H,  $J$  5.9, 12.7 Hz), 4.41 (s, 4H), 5.36 (t, 2H,  $J$  9.9 Hz), 5.44 (dd, 2H,  $J$  1.8, 3.5 Hz), 5.52 (s, 2H), 5.54 (dd, 2H,  $J$  3.0, 10.2 Hz), 7.03 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.9 Hz, 2 x  $H_{Ar}$ ), 7.39 (d, 4H,  $^3J_{H,H}$  8.8 Hz, 2 x  $H_{Ar}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.7, 20.8, 59.2, 62.1, 65.9, 68.8, 69.1, 69.2, 69.3, 70.5, 70.6, 84.5, 85.6, 95.6, 116.4, 117.3, 133.3, 155.5, 169.7, 169.8, 169.9, 170.5.

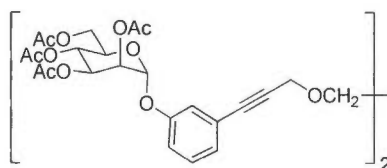
#### Cluster bivalent mannosylé acétylé (Éther) (136)



À partir du mannoside **91** (150 mg, 0.27 mmol), de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (9.6 mg, 0.01 mmol), de  $\text{CuI}$  (1.1 mg, 0.006 mmol) et de l'espaceur propargylé **110** (12.7  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/ $\text{AcOEt}$  1 : 1 et selon le *Protocole C*, le mannoside bivalent **136** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 79 % (92 mg).  $R_f$

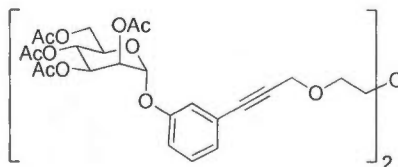
(hexane/AcOEt 1 : 1) 0.24;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.04, 2.05, 2.06, 2.20 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 4.03 - 4.14 (m, 4H), 4.29 (dd, 2H,  $J$  6.2, 12.6 Hz), 4.52 (s, 4H), 5.35 (t, 2H,  $J$  9.9 Hz), 5.44 (dd, 2H,  $J$  1.8, 3.5 Hz), 5.51 (d, 2H,  $J$  2.1 Hz), 5.54 (dd, 2H,  $J$  3.8, 10.4 Hz), 7.04 - 7.33 (m, 8H,  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6, 20.7, 20.8, 57.3, 62.1, 65.9, 68.8, 69.2, 69.3, 84.7, 86.2, 95.8, 117.3, 119.6, 123.8, 126.6, 129.6, 155.3, 169.7, 169.8, 169.9, 170.5.

#### Cluster bivalent mannosylé acétylé (Monoéthylène glycol) (137)



À partir du mannoside **91** (150 mg, 0.27 mmol), de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (9.6 mg, 0.01 mmol), de  $\text{CuI}$  (1.1 mg, 0.006 mmol) et de l'espaceur propargylé **107** (17 mg, 0.12 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et selon le *Protocole C*, le mannoside bivalent **137** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 41 % (50 mg).  $R_f$  (hexane/AcOEt 4 : 6) 0.53;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.03, 2.04, 2.05, 2.19 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.81 (s, 4H), 4.02 - 4.12 (m, 4H), 4.28 (dd, 2H,  $J$  6.2, 12.7 Hz), 4.44 (s, 4H), 5.35 (t, 2H,  $J$  9.9 Hz), 5.43 (dd, 2H,  $J$  1.8, 3.5 Hz), 5.50 (d, 2H,  $J$  1.8 Hz), 5.54 (dd, 2H,  $J$  3.5, 10.0 Hz), 7.01 - 7.26 (m, 8H,  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6, 20.7, 20.8, 59.1, 62.1, 65.9, 68.8, 69.0, 69.2, 69.3, 85.4, 85.8, 95.8, 117.2, 119.5, 124.0, 126.6, 129.5, 155.2, 169.7, 169.8, 169.9, 170.5.

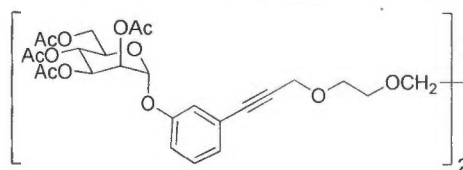
#### Cluster bivalent mannosylé acétylé (Diéthylène glycol) (138)



À partir du mannoside **91** (67 mg, 0.12 mmol), de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (4.3 mg, 0.006 mmol), de  $\text{CuI}$  (0.5 mg, 0.003 mmol) et de l'espaceur propargylé **109** (10 mg, 0.05 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et selon le *Protocole C*, le mannoside bivalent **138** fut obtenu sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement de 79 % (44 mg).

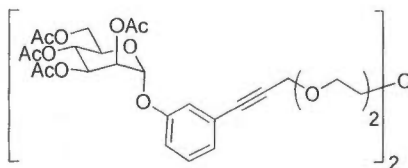
$R_f$  (hexane/AcOEt 35 : 65) 0.57;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.04, 2.05, 2.06, 2.20 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.65 - 3.80 (m, 8H), 4.04 - 4.14 (m, 4H), 4.29 (dd, 2H,  $J$  6.1, 12.6 Hz), 4.42 (s, 4H), 5.35 (t, 2H,  $J$  9.9 Hz), 5.43 (dd, 2H,  $J$  1.5, 3.2 Hz), 5.51 (d, 2H,  $J$  1.2 Hz), 5.54 (dd, 2H,  $J$  3.8, 10.4 Hz), 7.02 - 7.25 (m, 8H,  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6, 20.7, 20.8, 59.1, 62.1, 65.9, 68.8, 69.2, 69.3, 70.5, 85.5, 85.6, 95.8, 117.2, 119.5, 124.0, 126.5, 129.5, 155.3, 169.7, 169.8, 169.9, 170.5.

#### Cluster bivalent mannosylé acétylé (Triéthylène glycol) (139)



À partir du mannoside **91** (150 mg, 0.27 mmol), de  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (9.6 mg, 0.01 mmol), de  $\text{CuI}$  (1.1 mg, 0.006 mmol) et de l'espaceur propargylé **111** (28 mg, 0.12 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 4 : 6 puis 3 : 7 et selon le *Protocole C*, le mannoside bivalent **139** fut obtenu sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement de 53 % (70 mg).  $R_f$  (hexane/AcOEt 4 : 6) 0.21;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.04, 2.05, 2.06, 2.20 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.68 - 3.80 (m, 12H), 4.04 - 4.12 (m, 4H), 4.29 (dd, 2H,  $J$  6.2, 12.7 Hz), 4.41 (s, 4H), 5.35 (t, 2H,  $J$  10.0 Hz), 5.43 (dd, 2H,  $J$  1.5, 3.2 Hz), 5.51 (d, 2H,  $J$  1.8 Hz), 5.54 (dd, 2H,  $J$  3.5, 10.0 Hz), 7.02 - 7.26 (m, 8H,  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6, 20.7, 20.8, 59.1, 62.1, 65.9, 68.8, 69.2, 69.3, 70.5, 70.6, 85.5, 85.6, 95.8, 117.2, 119.5, 124.0, 126.6, 129.5, 155.3, 169.7, 169.8, 169.9, 170.5.

#### Cluster bivalent mannosylé acétylé (Tétraéthylène glycol) (140)

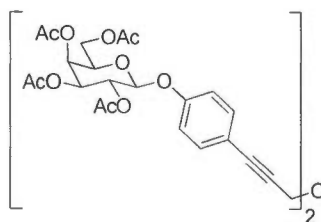


À partir du mannoside **91** (150 mg, 0.27 mmol), de  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (9.6 mg, 0.01 mmol), de  $\text{CuI}$  (1.1 mg, 0.006 mmol) et de l'espaceur propargylé **112** (33.3 mg, 0.12 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 3 : 7 et selon le *Protocole C*, le mannoside bivalent **140** fut obtenu sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement de 69 % (94 mg).



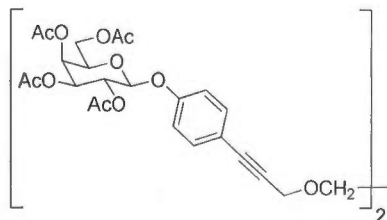
$R_f$  (hexane/AcOEt 3 : 7) 0.23;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.03, 2.04, 2.06, 2.20 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.66 - 3.79 (m, 16H), 4.04 - 4.11 (m, 4H), 4.28 (dd, 2H,  $J$  6.2, 12.7 Hz), 4.41 (s, 4H), 5.35 (t, 2H,  $J$  9.9 Hz), 5.43 (dd, 2H,  $J$  1.8, 3.4 Hz), 5.51 (d, 2H,  $J$  1.8 Hz), 5.54 (dd, 2H,  $J$  3.5, 10.0 Hz), 7.02 - 7.25 (m, 8H,  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6, 20.7, 20.8, 59.0, 62.1, 65.9, 68.8, 69.2, 69.3, 70.4, 70.5, 70.6, 85.5, 85.6, 95.7, 117.1, 119.5, 124.0, 126.5, 129.5, 155.2, 169.7, 169.8, 169.9, 170.5.

#### Cluster bivalent galactosylé acétylé (Éther) (141)



À partir du galactoside **96** (150 mg, 0.27 mmol), de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (9.6 mg, 0.01 mmol), de  $\text{CuI}$  (1.1 mg, 0.006 mmol) et de l'espaceur propargylé **110** (12.7  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et selon le *Protocole C*, le galactoside bivalent **141** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 59 % (69 mg).  $R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) 0.16;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.02, 2.07, 2.19 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 4.10 - 4.25 (m, 6H), 4.52 (s, 4H), 5.06 (d, 2H,  $J$  7.9 Hz), 5.12 (dd, 2H,  $J$  3.5, 10.4 Hz), 5.44 - 5.55 (m, 4H), 6.95 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.9 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.41 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.8 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5, 20.6, 20.7, 57.5, 61.3, 66.8, 70.8, 71.1, 83.8, 86.1, 99.2, 116.7, 117.4, 133.3, 156.8, 169.3, 170.1, 170.2, 170.3.

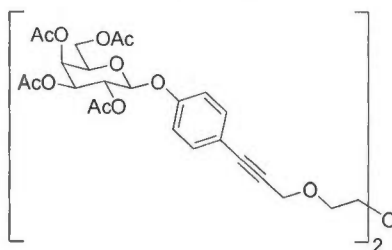
#### Cluster bivalent galactosylé acétylé (Monoéthylène glycol) (142)



À partir du galactoside **96** (50 mg, 0.09 mmol), de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (3.2 mg, 0.005 mmol), de  $\text{CuI}$  (0.4 mg, 0.002 mmol) et de l'espaceur propargylé **107** (5.6 mg, 0.04 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et selon le *Protocole C*, le galactoside

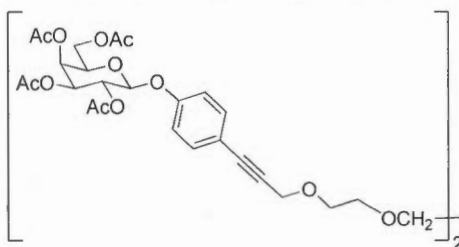
bivalent **142** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 55 % (22 mg).  $R_f$  (hexane/AcOEt 4 : 6) 0.49;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.02, 2.06, 2.07, 2.19 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.81 (s, 4H), 4.05 - 4.29 (m, 6H), 4.44 (s, 4H), 5.06 (d, 2H,  $J$  7.9 Hz), 5.12 (dd, 2H,  $J$  3.4, 10.4 Hz), 5.44 - 5.58 (m, 4H), 6.93 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.8 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.8 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5, 20.6, 20.7, 59.2, 61.3, 66.8, 68.5, 69.0, 70.7, 71.1, 84.4, 85.8, 99.2, 116.7, 117.5, 133.2, 156.8, 169.3, 170.1, 170.2, 170.3.

#### Cluster bivalent galactosylé acétylé (Diéthylène glycol) (**143**)



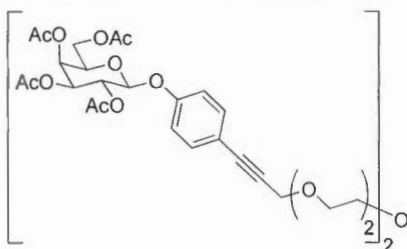
À partir du galactoside **96** (50 mg, 0.09 mmol), de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (3.2 mg, 0.005 mmol), de  $\text{CuI}$  (0.4 mg, 0.002 mmol) et de l'espaceur propargylé **109** (7.5 mg, 0.04 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et selon le *Protocole C*, le galactoside bivalent **143** fut obtenu sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement de 74 % (31 mg).  $R_f$  (hexane/AcOEt 4 : 6) 0.45;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.01, 2.05, 2.06, 2.18 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.68 - 3.81 (m, 8H), 4.03 - 4.27 (m, 6H), 4.41 (s, 4H), 5.05 (d, 2H,  $J$  7.9 Hz), 5.11 (dd, 2H,  $J$  3.4, 10.4 Hz), 5.43 - 5.53 (m, 4H), 6.93 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.9 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.37 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.8 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5, 20.6, 20.7, 59.2, 61.3, 66.8, 68.5, 69.1, 70.5, 70.7, 71.1, 84.5, 85.6, 99.2, 116.7, 117.5, 133.2, 156.7, 169.3, 170.0, 170.2, 170.3.

### Cluster bivalent galactosylé acétylé (Triéthylène glycol) (144)



À partir du galactoside **96** (150 mg, 0.27 mmol), de  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (9.6 mg, 0.01 mmol), de  $\text{CuI}$  (1.1 mg, 0.006 mmol) et de l'espaceur propargylé **111** (28 mg, 0.12 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/ $\text{AcOEt}$  4 : 6 puis 3 : 7 et selon le *Protocole C*, le galactoside bivalent **144** fut obtenu sous forme d'huile jaunâtre avec un rendement de 68 % (90 mg).  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  45 : 55) 0.18;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.02, 2.06, 2.07, 2.19 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.67 - 3.79 (m, 12H), 4.02 - 4.27 (m, 6H), 4.41 (s, 4H), 5.05 (d, 2H,  $J$  7.9 Hz), 5.11 (dd, 2H,  $J$  3.4, 10.4 Hz), 5.42 - 5.54 (m, 4H), 6.93 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.9 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.8 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5, 20.6, 20.7, 59.2, 61.3, 66.8, 68.5, 69.2, 70.5, 70.6, 70.7, 71.1, 84.5, 85.6, 99.2, 116.7, 117.5, 133.2, 156.7, 169.3, 170.1, 170.2, 170.3.

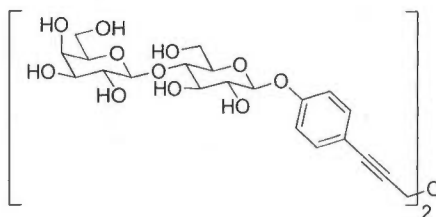
### Cluster bivalent galactosylé acétylé (Tétraéthylène glycol) (145)



À partir du galactoside **96** (150 mg, 0.27 mmol), de  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (9.6 mg, 0.01 mmol), de  $\text{CuI}$  (1.1 mg, 0.006 mmol) et de l'espaceur propargylé **112** (33.3 mg, 0.12 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/ $\text{AcOEt}$  3 : 7 et selon le *Protocole C*, le galactoside bivalent **145** fut obtenu sous forme de solide jaunâtre avec un rendement de 46 % (63 mg).  $R_f$  (hexane/ $\text{AcOEt}$  3 : 7) 0.23;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.02, 2.06, 2.07, 2.19 (4 x s, 4 x 6H, 8 x  $\text{COCH}_3$ ), 3.64 - 3.78 (m, 16H), 4.04 - 4.29 (m, 6H), 4.41 (s, 4H), 5.06 (d, 2H,  $J$  7.9 Hz), 5.11 (dd, 2H,  $J$  3.4, 10.5 Hz), 5.44 - 5.53 (m, 4H), 6.94 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.9 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.8 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.5, 20.6, 20.7, 59.2,

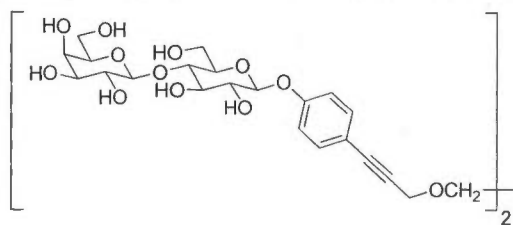
61.3, 66.8, 68.5, 69.2, 70.4, 70.5, 70.6, 70.7, 71.1, 84.5, 85.6, 99.2, 116.7, 117.6, 133.2, 156.7, 169.3, 170.1, 170.2, 170.3.

#### Cluster bivalent lactosylé déprotégé (Éther) (146)



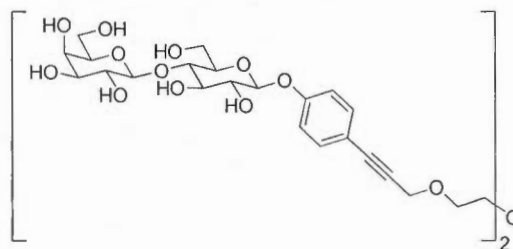
À partir du lactoside bivalent **126** (26 mg, 0.02 mmol) et selon le *Protocole B*, le lactoside bivalent déprotégé **146** fut obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 88 % (14 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.38 - 3.96 (m, 24H), 4.32 - 4.54 (m, 6H), 4.80 (s, 2H), 6.86 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.0 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.25 (d, 4H,  $J$  7.4 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (150 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  + acétone):  $\delta$  57.4, 59.5, 60.7, 68.2, 70.6, 72.1, 72.2, 73.8, 74.3, 75.0, 77.5, 83.8, 86.4, 99.6, 102.6, 115.9, 116.2, 133.0, 156.5;  $\text{ESI}^+\text{-SMHR}$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_{23}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  949.2948, trouvé : 949.2942.

#### Cluster bivalent lactosylé déprotégé (Monoéthylène glycol) (147)



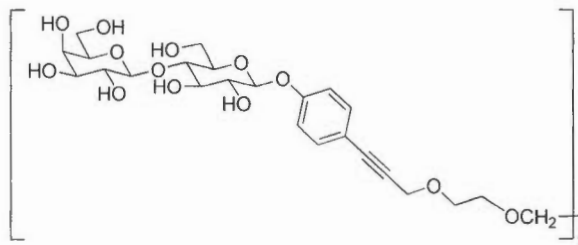
À partir du lactoside bivalent **127** (10 mg, 0.006 mmol) et selon le *Protocole B*, le lactoside bivalent déprotégé **147** fut obtenu sous forme de poudre jaunâtre avec un rendement de 66 % (4 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  +  $\text{DMSO}-d_6$  + acétone):  $\delta$  3.31 - 3.84 (m, 28H), 4.28 (s, 4H), 4.29 (d, 2H,  $J$  3.9 Hz), 4.94 (d, 2H,  $J$  3.9 Hz), 6.91 (s, 4H, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.25 (s, 4H, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (150 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  +  $\text{DMSO}-d_6$  + acétone):  $\delta$  60.1, 61.5, 62.6, 70.1, 70.2, 72.3, 72.5, 74.2, 75.8, 76.5, 77.0, 79.8, 86.1, 87.8, 101.3, 104.6, 117.8, 118.3, 135.0, 156.5;  $\text{ESI}^+\text{-SMHR}$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{O}_{24}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  993.3210, trouvé : 993.3203.

### Cluster bivalent lactosylé déprotégé (Diéthylène glycol) (148)



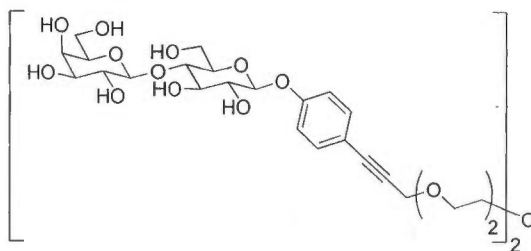
À partir du lactoside bivalent **128** (30 mg, 0.02 mmol) et selon le *Protocole B*, le lactoside bivalent déprotégé **148** fut obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 89 % (17 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  + acétone):  $\delta$  3.35 - 3.95 (m, 32H), 4.25 (s, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.93 (s, 4H, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (s, 4H, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (150 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  58.2, 60.0, 60.4, 68.2, 68.6, 70.5, 72.9, 73.3, 74.7, 74.9, 75.6, 80.1, 84.9, 85.5, 99.5, 103.8, 115.2, 116.4, 132.9, 157.5;  $\text{ESI}^+\text{-SMHR}$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{O}_{25}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  1037.3472, trouvé : 1037.3462.

### Cluster bivalent lactosylé déprotégé (Triéthylène glycol) (149)



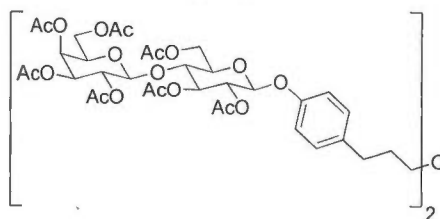
À partir du lactoside bivalent **129** (17 mg, 0.01 mmol) et selon le *Protocole B*, le lactoside bivalent déprotégé **149** fut obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 91 % (10 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  + acétone):  $\delta$  3.51 - 3.99 (m, 36H), 4.38 (s, 4H), 4.45 (d, 2H,  $J$  7.8 Hz), 5.06 (d, 2H,  $J$  7.9 Hz), 7.05 (d, 4H,  $J$  8.6 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.43 (d, 4H,  $J$  8.6 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (150 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  + acétone):  $\delta$  58.2, 59.5, 60.7, 68.2, 69.1, 69.2, 70.6, 72.1, 73.8, 74.5, 75.0, 77.6, 83.8, 85.9, 99.3, 102.6, 115.9, 116.2, 133.1, 156.5;  $\text{ESI}^+\text{-SMHR}$   $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{O}_{26}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  1081.3735, trouvé : 1081.3722.

### Cluster bivalent lactosylé déprotégé (Tétraéthylène glycol) (**150**)



À partir du lactoside bivalent **130** (9 mg, 0.005 mmol) et selon le *Protocole B*, le lactoside bivalent déprotégé **150** fut obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 86 % (6 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  + acétone):  $\delta$  3.38 - 3.94 (m, 40H), 4.27 (s, 4H), 4.33 (d, 2H,  $J$  7.8 Hz), 4.98 (d, 2H,  $J$  7.9 Hz), 6.95 (d, 4H,  $J$  8.7 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.33 (d, 4H,  $J$  8.6 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (150 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  58.2, 59.5, 60.7, 68.1, 68.2, 69.1, 69.2, 69.3, 70.6, 72.2, 73.8, 74.6, 75.0, 77.6, 83.7, 85.9, 99.3, 102.6, 115.9, 116.2, 133.1, 156.5;  $\text{ESI}^+$ -SMHR  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{50}\text{H}_{70}\text{O}_{27}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  1125.3997, trouvé : 1125.3973.

### Cluster bivalent lactosylé acétylé (Éther) (**151**)

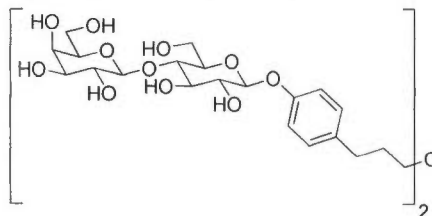


Du dihydrogène fut barboté dans une solution hétérogène de lactoside bivalent **126** (10 mg, 0.007 mmol) et de palladium sur charbon (1 mg, 10 % poids/poids) dans  $\text{AcOEt}$  durant 14 heures. Le palladium sur charbon a été filtré sur célite, puis le filtrat fut concentré sous pression réduite. Le lactoside bivalent **151** fut obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement quantitatif (11 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.98, 2.06, 2.07, 2.08, 2.09, 2.17 (7 x s, 7 x 6H, 14 x  $\text{COCH}_3$ ), 2.64 (dd, 4H,  $J$  8.3, 16.4 Hz), 3.38 - 3.44 (m, 4H), 3.77 (ddd, 2H,  $J$  2.2, 5.7, 9.8 Hz), 3.89 (dd, 4H,  $J$  5.8, 12.9 Hz), 4.06 - 4.19 (m, 10H), 4.50 (dd, 2H,  $J$  2.1, 11.8 Hz), 4.51 (d, 2H,  $J$  7.9 Hz), 4.97 (dd, 2H,  $J$  3.4, 10.4 Hz), 5.02 (d, 2H,  $J$  7.7 Hz), 5.11 - 5.19 (m, 4H), 5.28 (t, 2H,  $J$  9.1 Hz), 5.37 (s, 2H), 6.89 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.6 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.10 (d, 4H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.6 Hz, 2 x  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 21.0, 21.1, 21.3, 29.9, 31.7, 31.8, 60.6, 61.90, 62.3 66.8, 69.3, 70.1, 70.9, 71.2, 71.7,



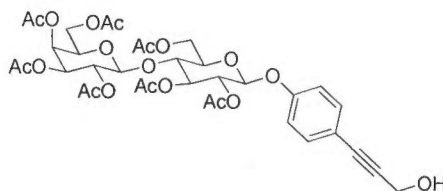
72.9, 73.0, 76.5, 99.2, 101.3, 117.1, 129.6, 137.2, 155.2, 169.3, 169.8, 170.0, 170.2, 170.4, 170.5, 170.6; **ESI<sup>+</sup>-SMHR**  $m/z$  calculé pour  $C_{70}H_{90}O_{37}$   $[M + Na]^+$  1545.5053, trouvé : 1545.4994.

#### Cluster bivalent lactosylé déprotégé (Éther) (152)



À partir du lactoside bivalent **151** (10 mg, 0.007 mmol) et selon le *Protocole B*, le lactoside bivalent déprotégé **152** fut obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement quantitatif (6 mg). **<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, D<sub>2</sub>O + acétone):**  $\delta$  1.68 - 1.73 (m, 4H), 2.49 (t, 4H,  $J$  7.4 Hz), 3.29 (t, 4H,  $J$  6.2 Hz), 3.41 - 3.88 (m, 24H), 4.36 (d, 2H,  $J$  7.7 Hz), 4.94 (d, 2H,  $J$  7.8 Hz), 6.94 (d, 4H,  $J$  8.2 Hz, 2  $\times$   $H_{Ar}$ ), 7.08 (d, 4H,  $J$  8.2 Hz, 2  $\times$   $H_{Ar}$ ); **<sup>13</sup>C RMN (150 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  28.5, 28.6, 29.1, 58.3, 59.4, 66.9, 67.9, 69.3, 70.9, 71.0, 72.6, 73.2, 73.7, 76.4, 98.7, 101.3, 115.1, 128.1, 135.3, 153.1; **ESI<sup>+</sup>-SMHR**  $m/z$  calculé pour  $C_{42}H_{62}O_{23}$   $[M + Na]^+$  957.3574, trouvé : 957.3583.

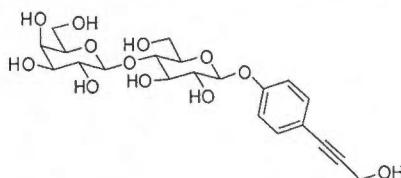
#### 4-*O*-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2,3,6-tri-*O*-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranoside de (3-prop-2-yn-1-ol)-*p*-phényle (153)



À partir du lactoside **101** (60 mg, 0.07 mmol), de  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (2.5 mg, 0.004 mmol), de CuI (0.3 mg, 0.002 mmol) et de l'alcool propargylique (8.4  $\mu$ L, 0.14 mmol), d'un éluant de chromatographie hexanes/AcOEt 1 : 1 et selon le *Protocole C*, le lactoside **153** fut obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 84 % (46 mg).  $R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) 0.23; **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1.96, 2.04, 2.05, 2.06, 2.07, 2.15 (7  $\times$  s, 7  $\times$  3H, 7  $\times$  COCH<sub>3</sub>), 3.74 - 3.96 (m, 3H), 4.03 - 4.21 (m, 3H), 4.44 - 4.55 (m, 4H), 4.96 (dd, 1H,  $J$  3.4,

10.4 Hz), 5.05 (d, 2H,  $J$  7.5 Hz), 5.08 - 5.22 (m, 2H), 5.27 (t, 1H,  $J$  8.7 Hz), 5.35 (d, 1H,  $J$  3.2 Hz), 6.89 (d, 2H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.6 Hz,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.35 (d, 2H,  $^3J_{\text{H,H}}$  8.6 Hz,  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.4, 20.6, 20.7, 20.8, 51.5, 60.8, 62.0, 66.6, 69.0, 70.7, 70.9, 71.3, 72.7, 72.8, 76.1, 84.8, 86.8, 98.2, 101.1, 116.7, 117.4, 133.1, 156.6, 169.1, 169.5, 169.7, 170.0, 170.1, 170.2, 170.3.

**4-*O*-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside de (3-prop-2-yn-1-ol)-*p*-phényle (154)**



À partir du lactoside **152** (46 mg, 0.06 mmol) et selon le *Protocole B*, le lactoside déprotégé **153** fut obtenu sous forme de mousse blanche avec un rendement de 93 % (26 mg).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.25 - 3.75 (m, 13H), 4.24 (d, 1H,  $J$  7.4 Hz), 4.27 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.99 (d, 1H,  $J$  7.8 Hz), 5.33 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 7.02 (d, 2H,  $J$  8.7 Hz,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.36 (d, 2H,  $J$  8.7 Hz,  $H_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (150 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  49.5, 60.1, 60.4, 68.1, 70.6, 72.9, 73.3, 74.8, 75.0, 75.6, 80.0, 83.4, 88.7, 99.6, 103.8, 115.7, 116.4, 132.7, 157.3.

## CHAPITRE VII

### ANNEXES

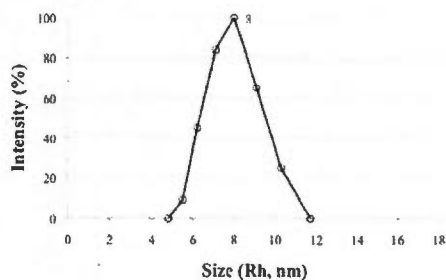
#### 1. Microturbidimétrie

Les expériences de turbidimétrie ont été effectuées dans des plateaux de microtitration. Les puits ont été remplis avec de 50  $\mu\text{L}$  solution Con A 1 mg/mL dans le tampon HEPES, puis une solution de mannoside bivalent (**123** - **125**) dans HEPES a été ajoutée. La mixture a été incubée à température ambiante durant 16 minutes. La turbidimétrie des solutions a été suivie par une lecture de la densité optique à 490 nm dans des intervalles de temps réguliers jusqu'à l'absence de changements significatifs. Chaque test a été effectué trois fois.

#### 2. DLS complet

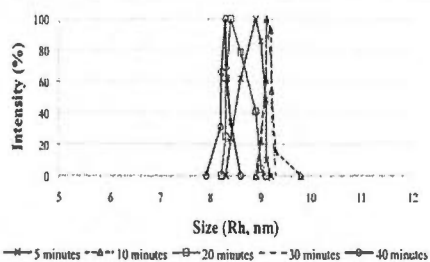
Procédure: Avant les études de DLS, des solutions de **123-125** et de  $\alpha$ -D-mannopyranose de *p*-iodophényle de concentrations variables, dans le tampon HEPES, furent préparées et filtrées avec des membranes Filtropurs 0.2  $\mu\text{m}$ . La solution de Con A (1 mg/mL dans HEPES) fut également filtrée. 1 mL de la solution Con A fut ajoutée à 1.5 mL de chacune des solutions de ligands (juste avant les mesures) et 0.5 mL de tampon HEPES fut ajouté pour ajuster la concentration de Con A à 3  $\mu\text{M}$  et du ligand de 1.50  $\mu\text{M}$  à 0.05  $\mu\text{M}$ . Après avoir été mélangées, les solutions furent filtrées deux fois sur membranes 0.2  $\mu\text{m}$  et les mesures DLS furent effectuées à intervalles de temps fixes. Les mesures ont été effectuées à 20°C et toutes les expériences de DLS furent effectuées dans le tampon HEPES (pH 6.94). Le laser a été opéré à 660.0 nm et la lumière dispersée a été observée à un angle fixe de 90°. Les analyses furent effectuées en duplicata. La fonction d'autocorrélation a été ajustée selon une analyse des moindres carrés contraints non-négativement.

Premièrement, la solution de Con A 3  $\mu\text{M}$  fut analysée. Les résultats sont décrits dans la **Figure 7.1**.

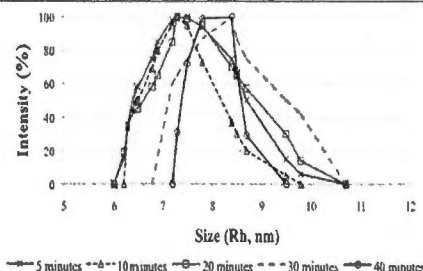


**Figure 7.1** Distribution de taille de Con A 3  $\mu$ M dans HEPES ( $R_{h \text{ max}} = 8$  nm).

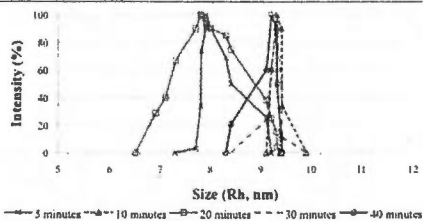
Le ligand monomérique  $\alpha$ -D-mannopyranose de *p*-iodophényle a ensuite été analysé et les résultats sont présentés dans les Figures 7.2 - 7.5. Le temps indique l'intervalle entre l'ajout de Con A et les mesures en DLS.



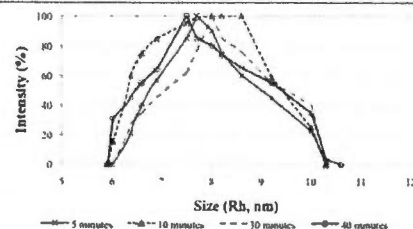
**Figure 7.2** *p*-Iodophényle  $\alpha$ -D-mannopyranose 1.5  $\mu$ M + Con A 3  $\mu$ M dans HEPES.



**Figure 7.3** *p*-Iodophényle  $\alpha$ -D-mannopyranose 0.75  $\mu$ M + Con A 3  $\mu$ M dans HEPES.

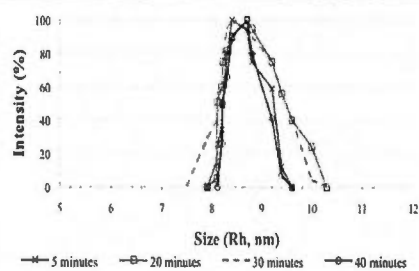


**Figure 7.4** *p*-Iodophényle  $\alpha$ -D-mannopyranose 0.38  $\mu$ M + Con A 3  $\mu$ M dans HEPES.

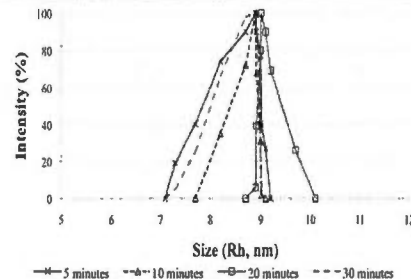


**Figure 7.5** *p*-Iodophényle  $\alpha$ -D-mannopyranose 0.19  $\mu$ M + Con A 3  $\mu$ M in HEPES.

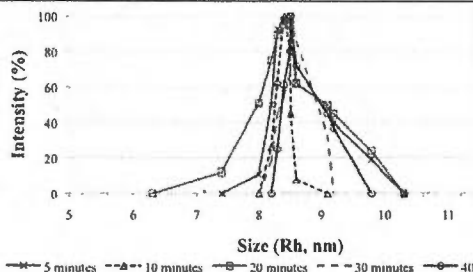
Les résultats de DLS pour le composé **125** sont présentés dans les Figures 7.6 - 7.9.



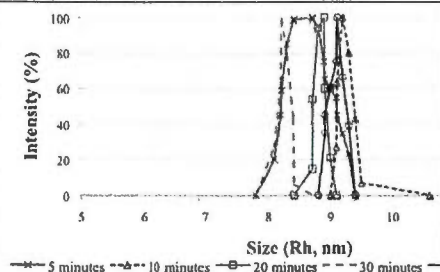
**Figure 7.6** **125** 1.5  $\mu\text{M}$  + Con A 3  $\mu\text{M}$  dans HEPES.



**Figure 7.7** **125** 0.75  $\mu\text{M}$  + Con A 3  $\mu\text{M}$  dans HEPES.

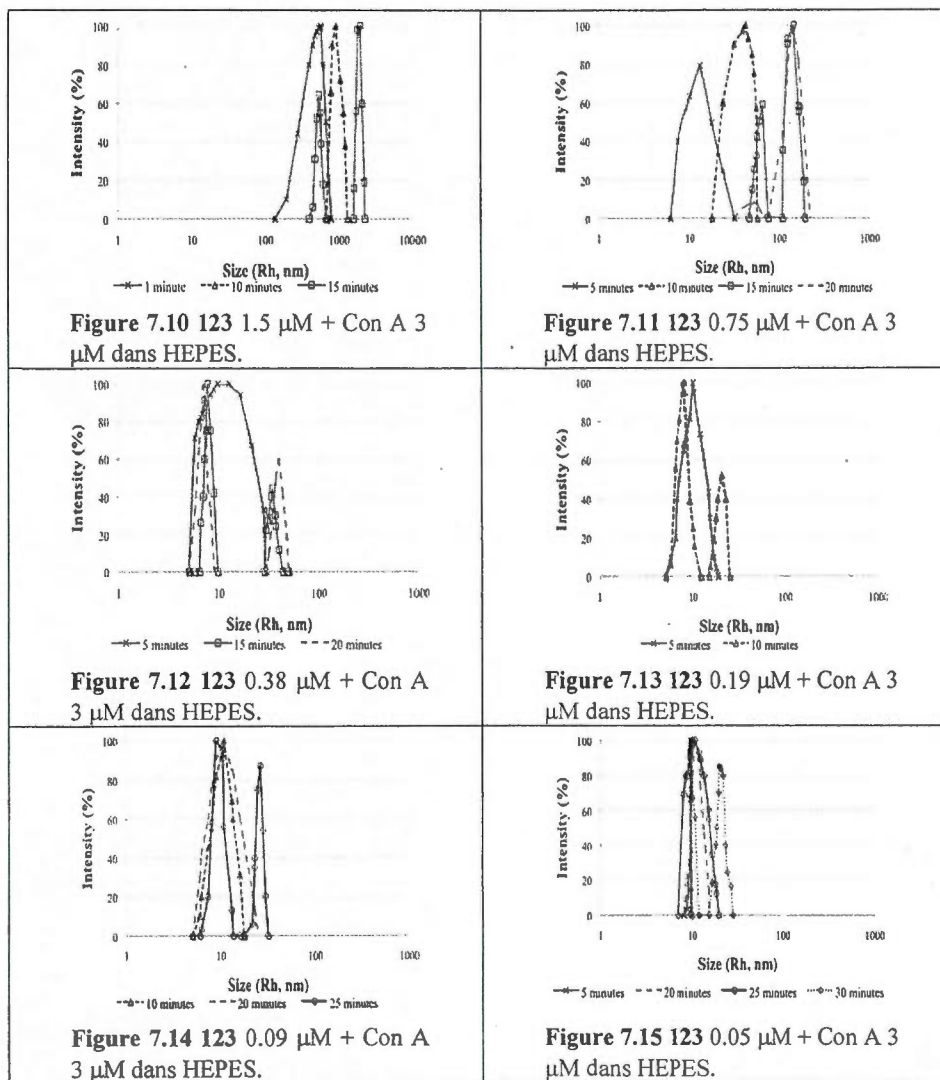


**Figure 7.8** **125** 0.38  $\mu\text{M}$  + Con A 3  $\mu\text{M}$  dans HEPES.



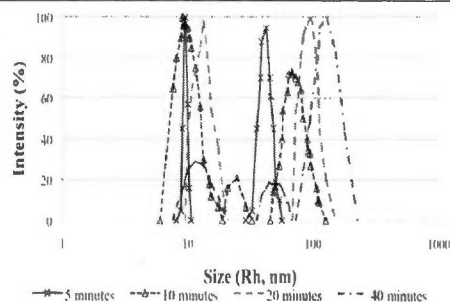
**Figure 7.9** **125** 0.19  $\mu\text{M}$  + Con A 3  $\mu\text{M}$  dans HEPES.

Les résultats de DLS pour le composé **123** sont présentés dans les **Figures 7.10 - 7.15**.

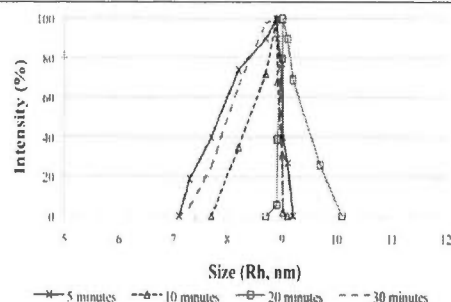




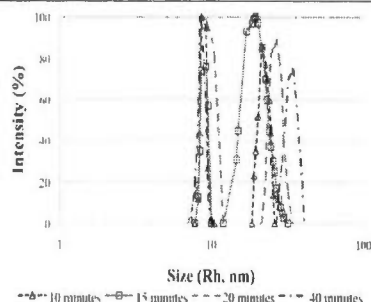
Les résultats de DLS pour le composé **124** sont présentés dans les **Figures 31 - 36**.



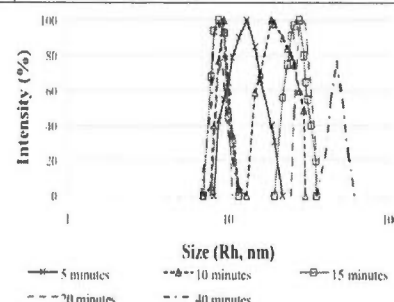
**Figure 31.** **124** 1.5  $\mu\text{M}$  + Con A 3  $\mu\text{M}$  dans HEPES.



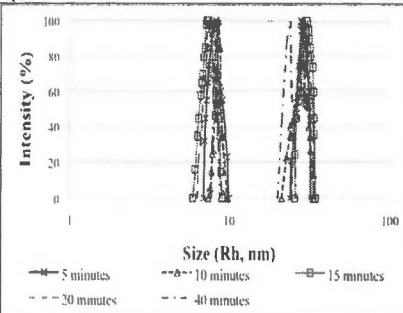
**Figure 32.** **124** 0.75  $\mu\text{M}$  + Con A 3  $\mu\text{M}$  dans HEPES.



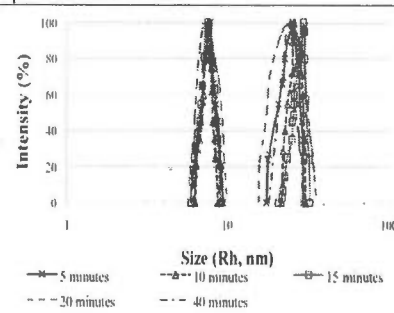
**Figure 33.** **124** 0.38  $\mu\text{M}$  + Con A 3  $\mu\text{M}$  dans HEPES.



**Figure 34.** **124** 0.19  $\mu\text{M}$  + Con A 3  $\mu\text{M}$  dans HEPES.



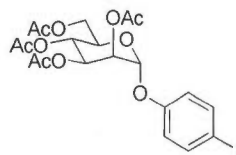
**Figure 35.** **124** 0.09  $\mu\text{M}$  + Con A 3  $\mu\text{M}$  dans HEPES.



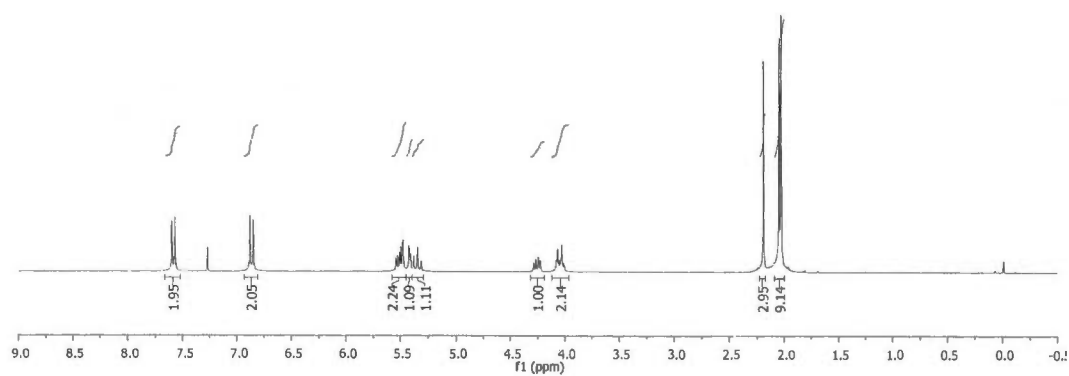
**Figure 36.** **124** 0.05  $\mu\text{M}$  + Con A 3  $\mu\text{M}$  dans HEPES.

### 3. Spectres RMN

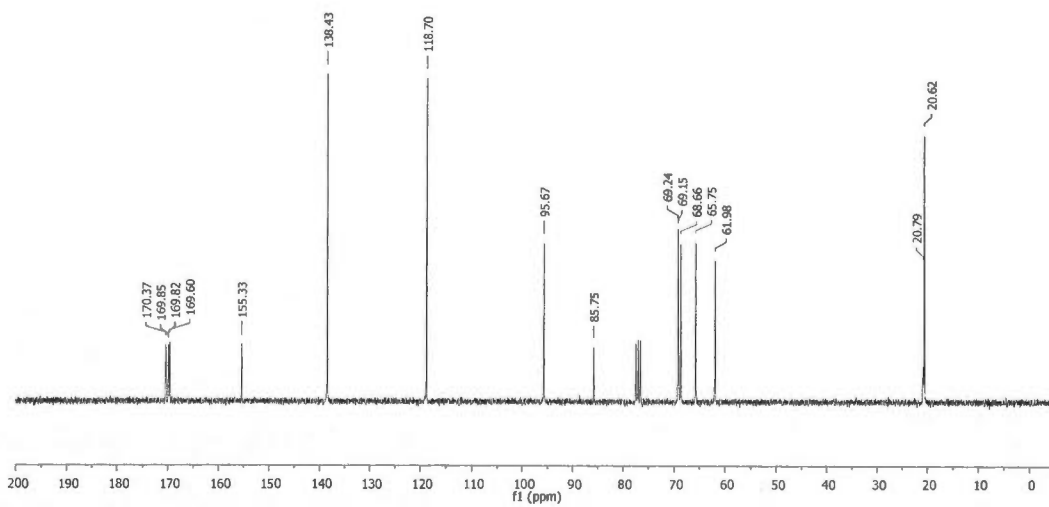
#### Mannoside 90

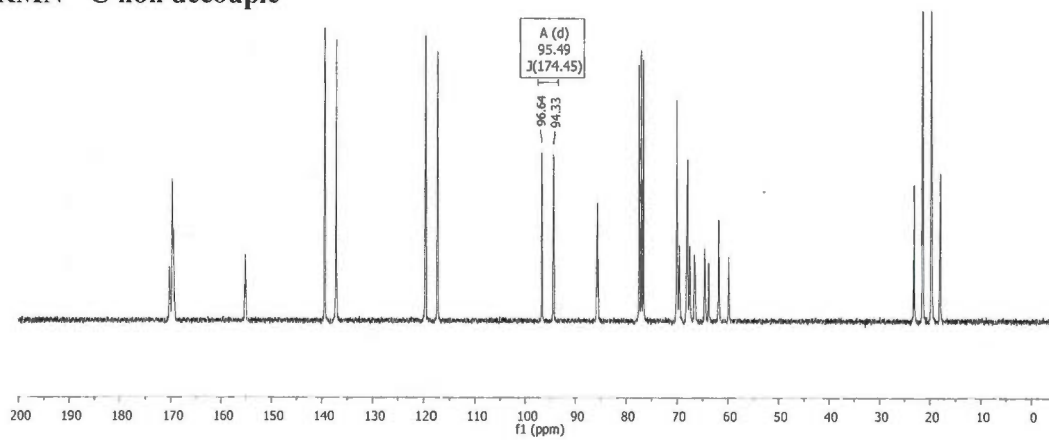


#### RMN $^1\text{H}$

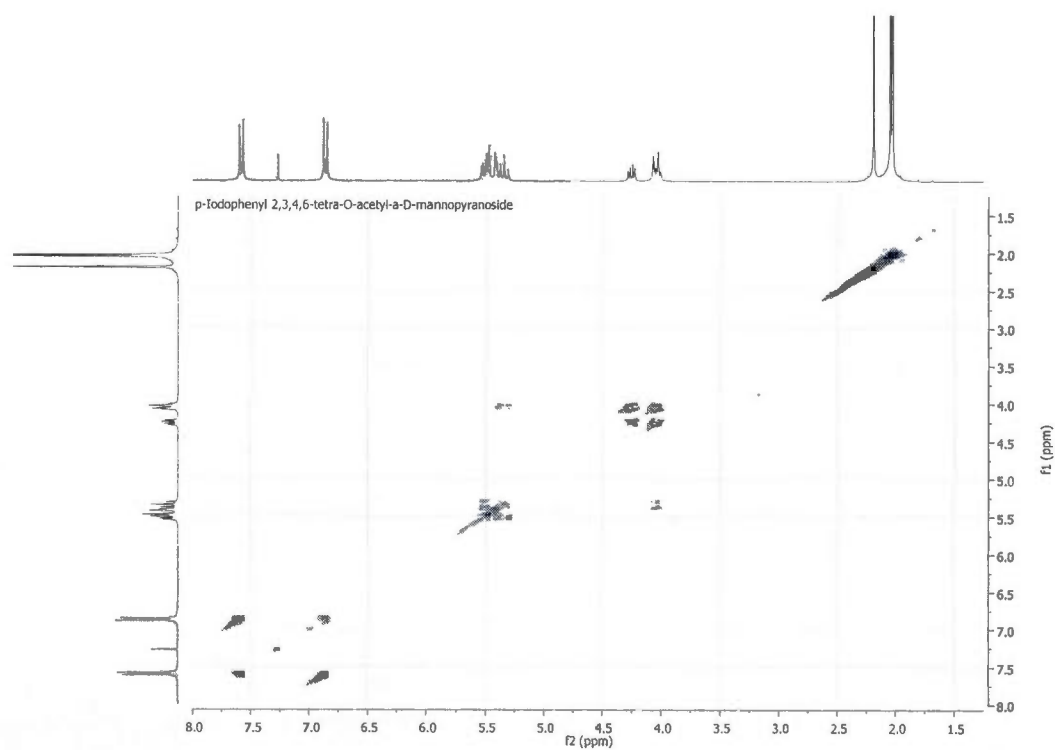


#### RMN $^{13}\text{C}$

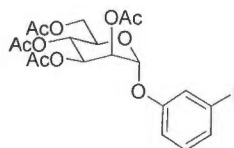
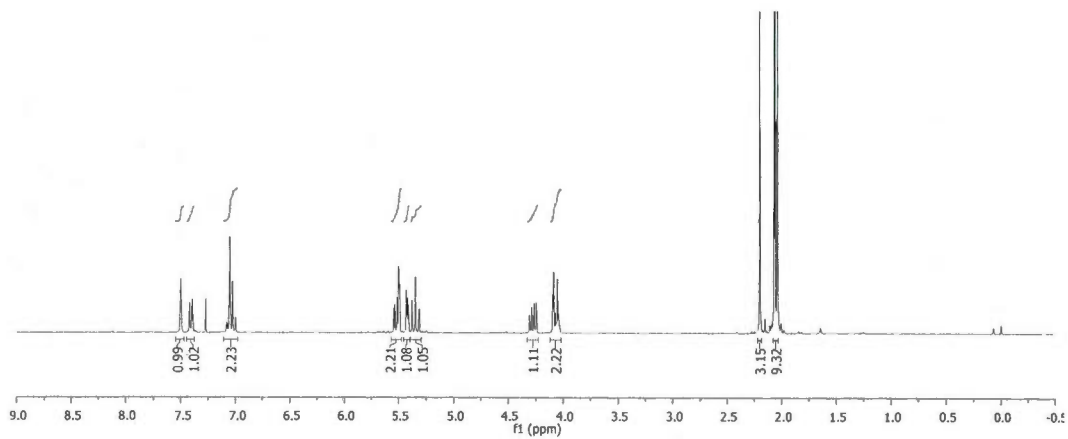
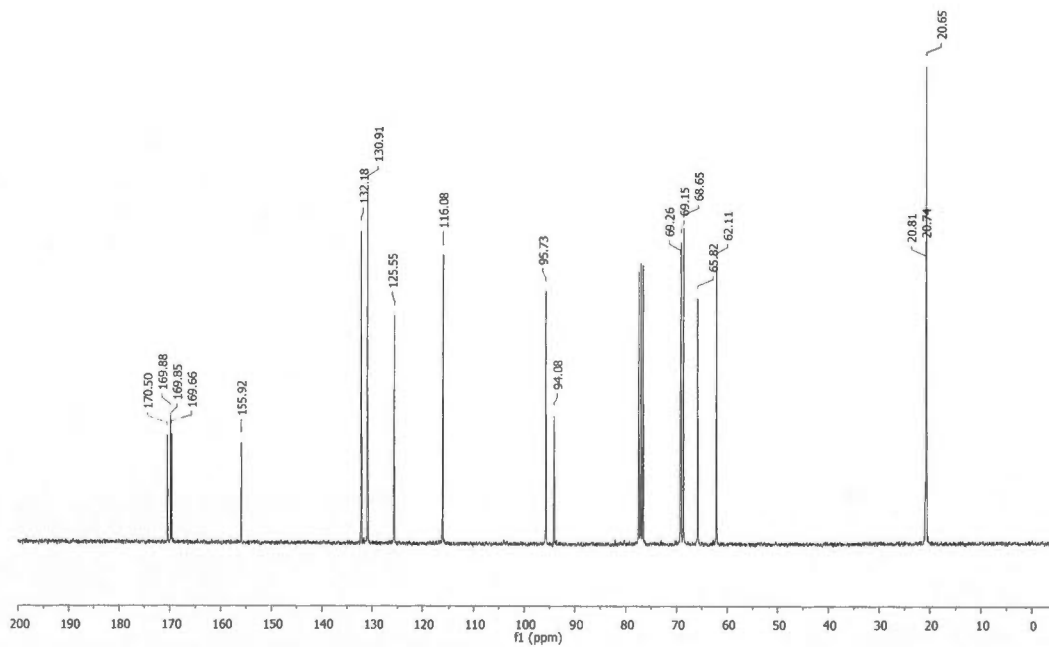


RMN  $^{13}\text{C}$  non découplé

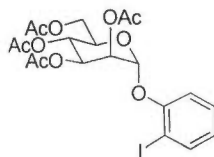
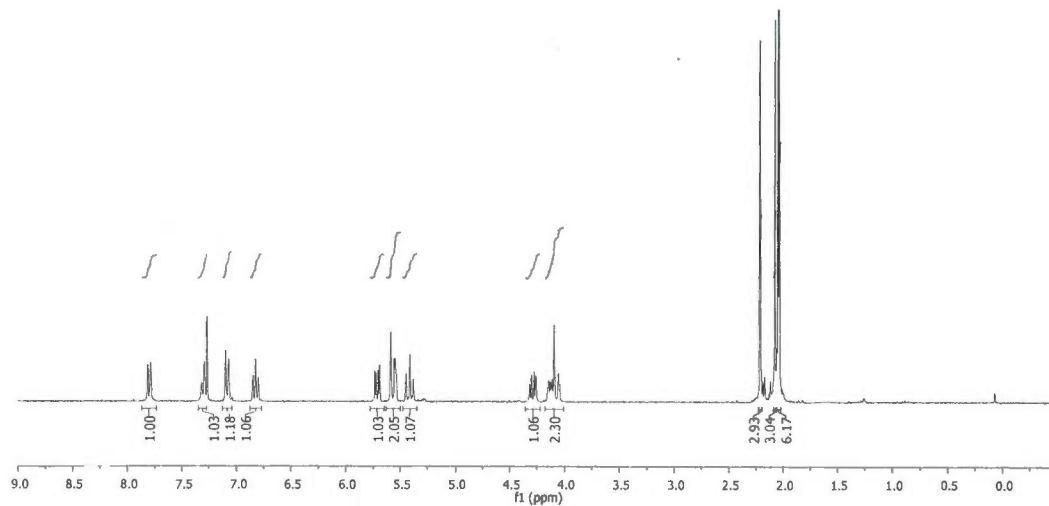
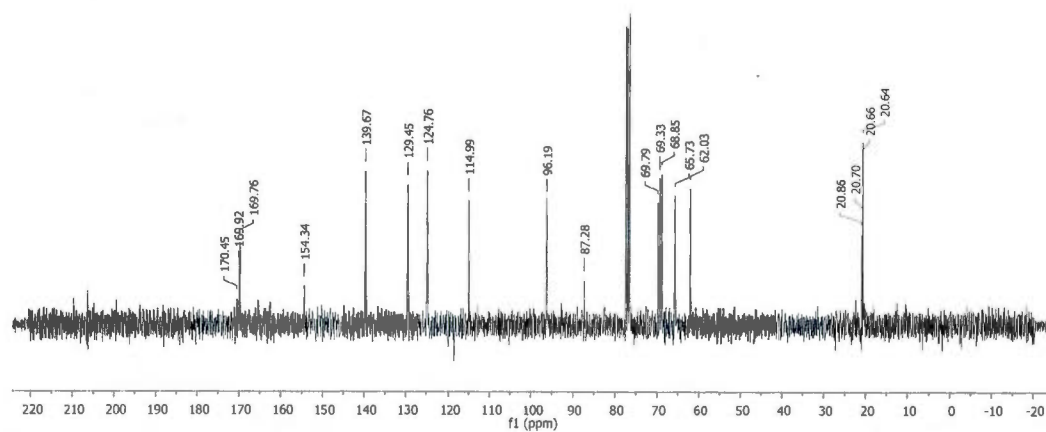
## RMN COSY



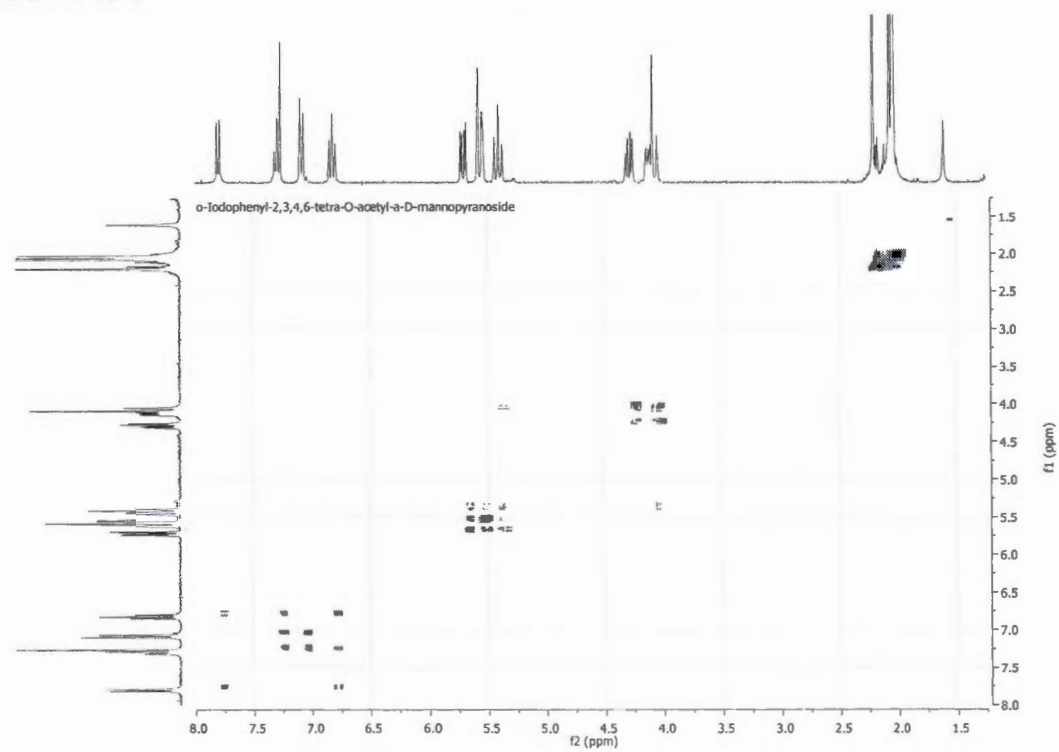
## Mannoside 91

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

## Mannoside 92

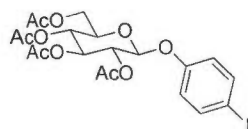
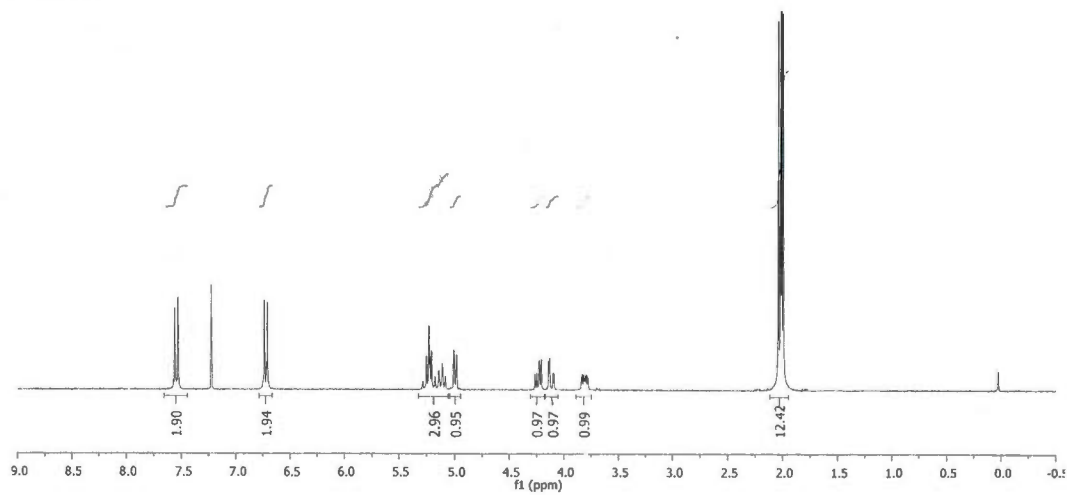
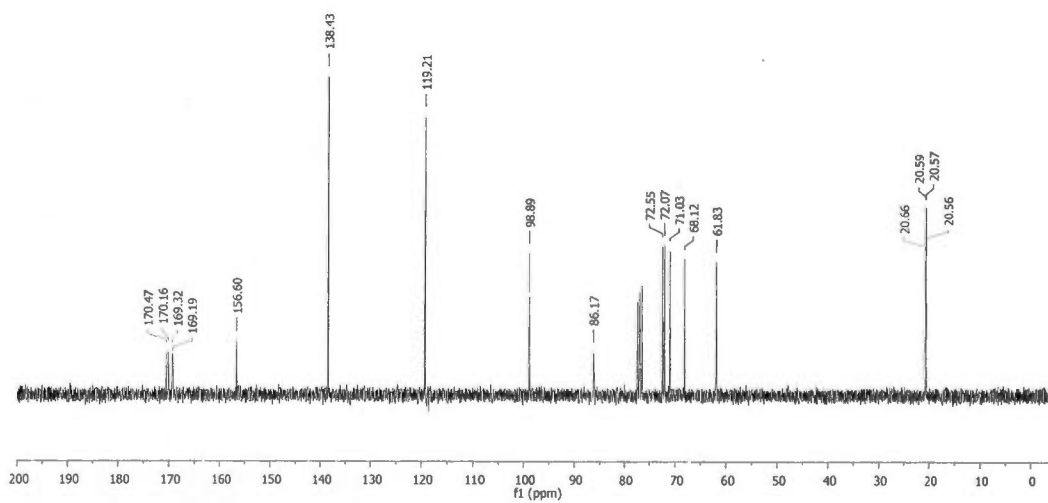
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

## RMN COSY

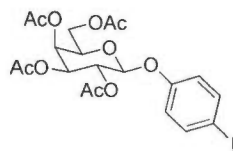
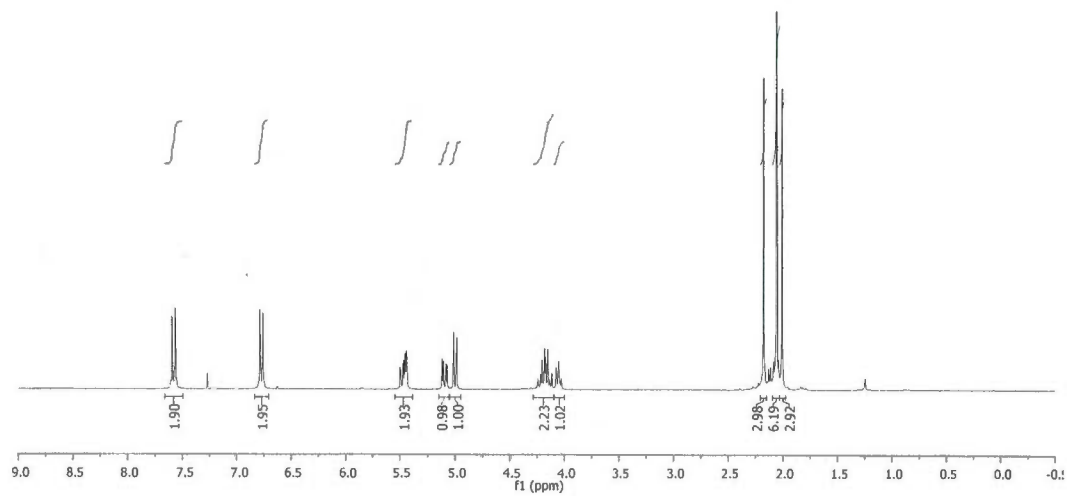
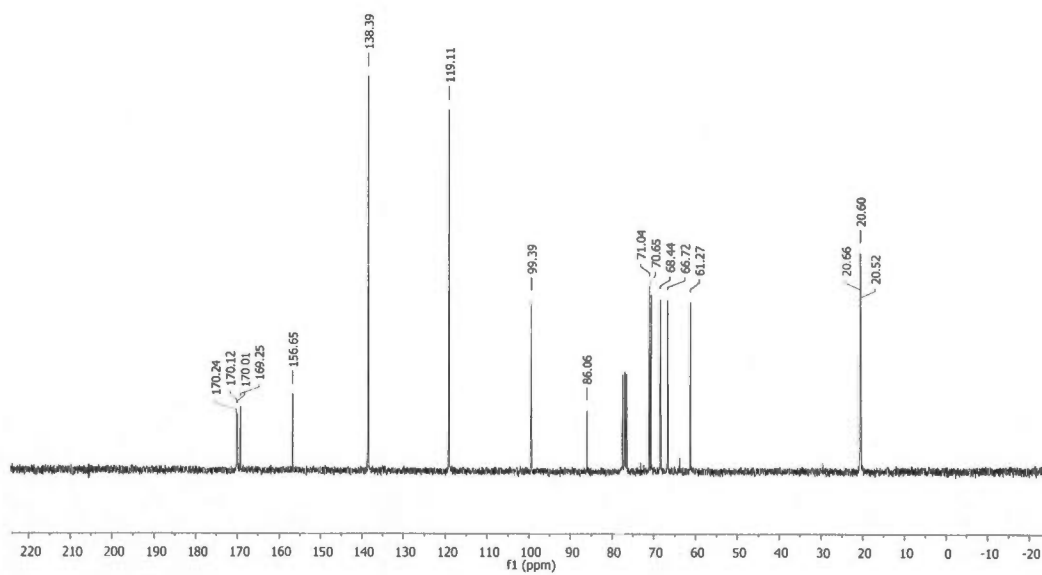




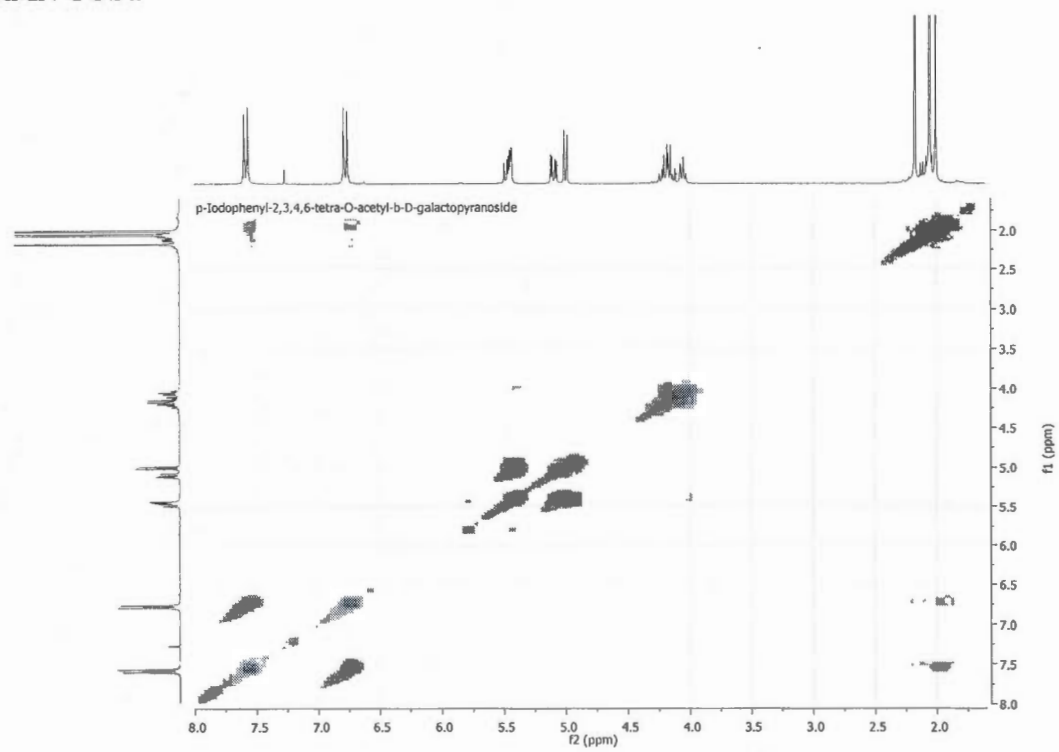
## Glucoside 94

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

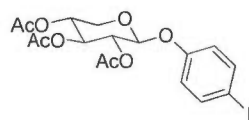
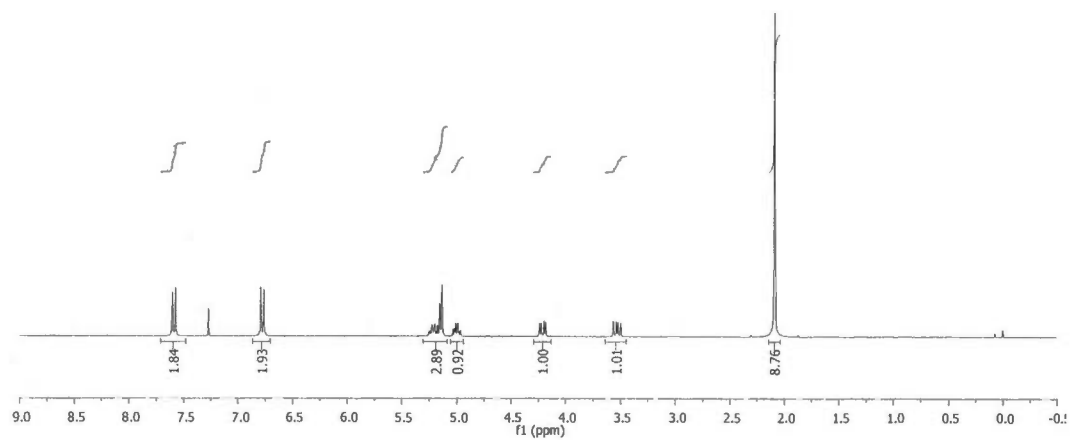
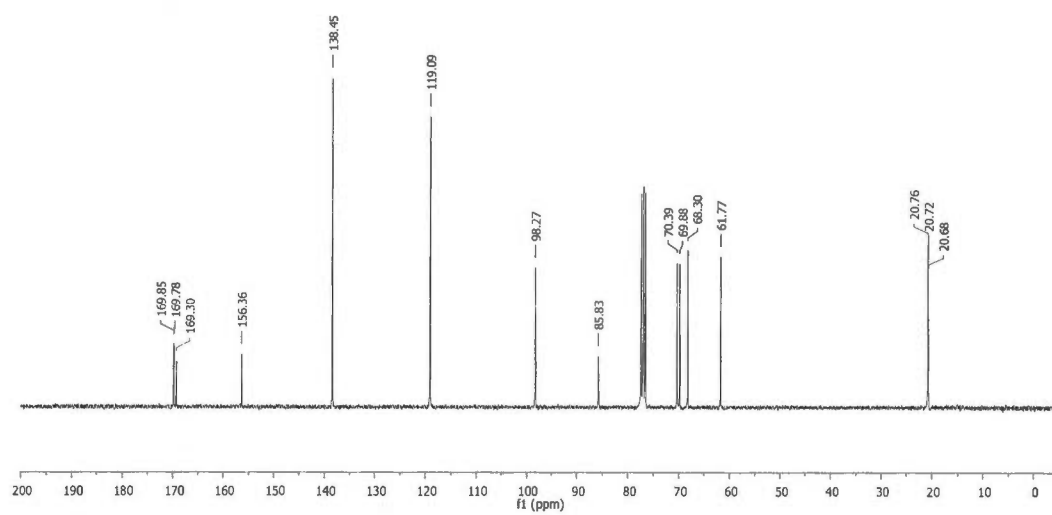
## Galactoside 96

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

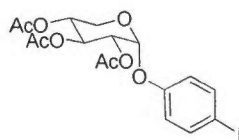
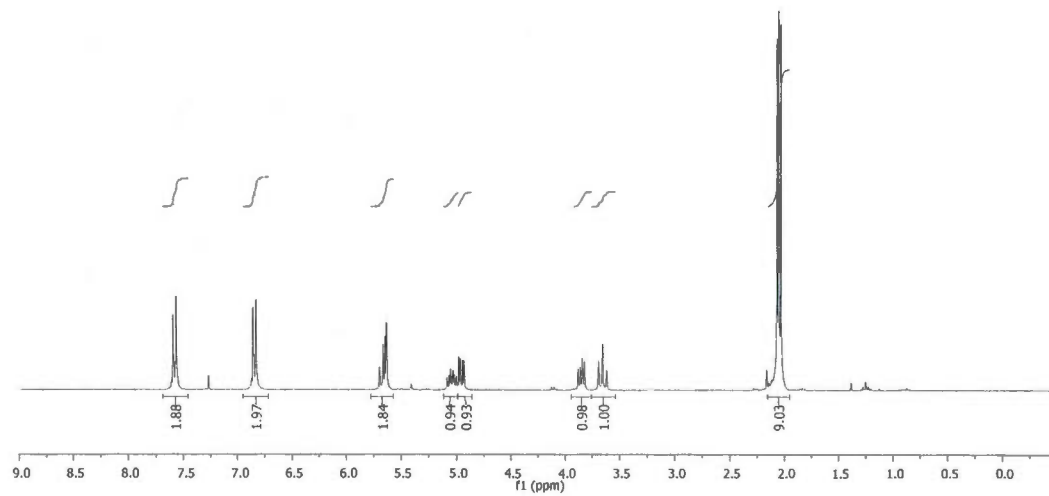
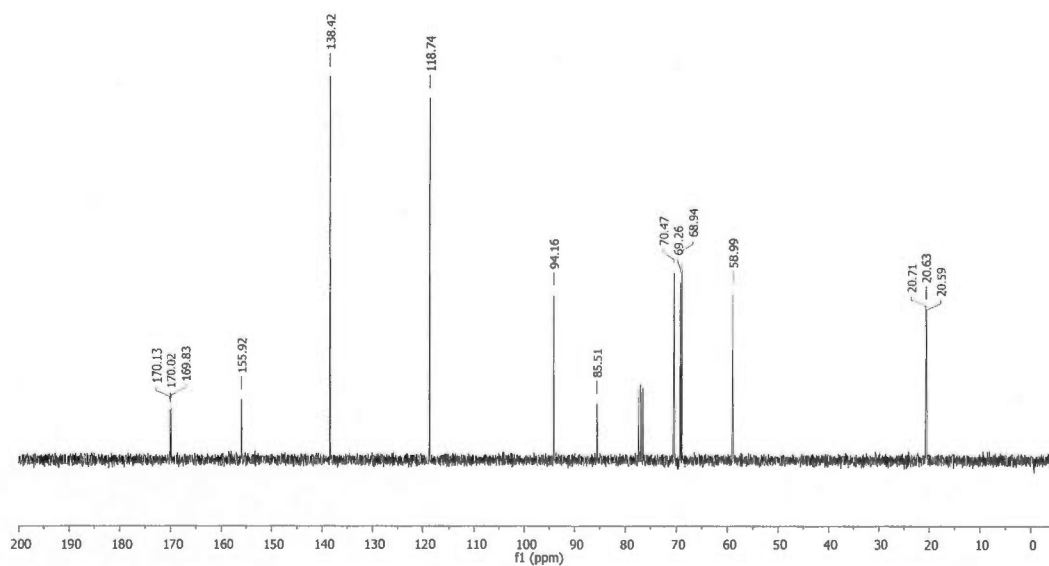
## RMN COSY

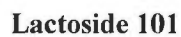


## Xyloside 98

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

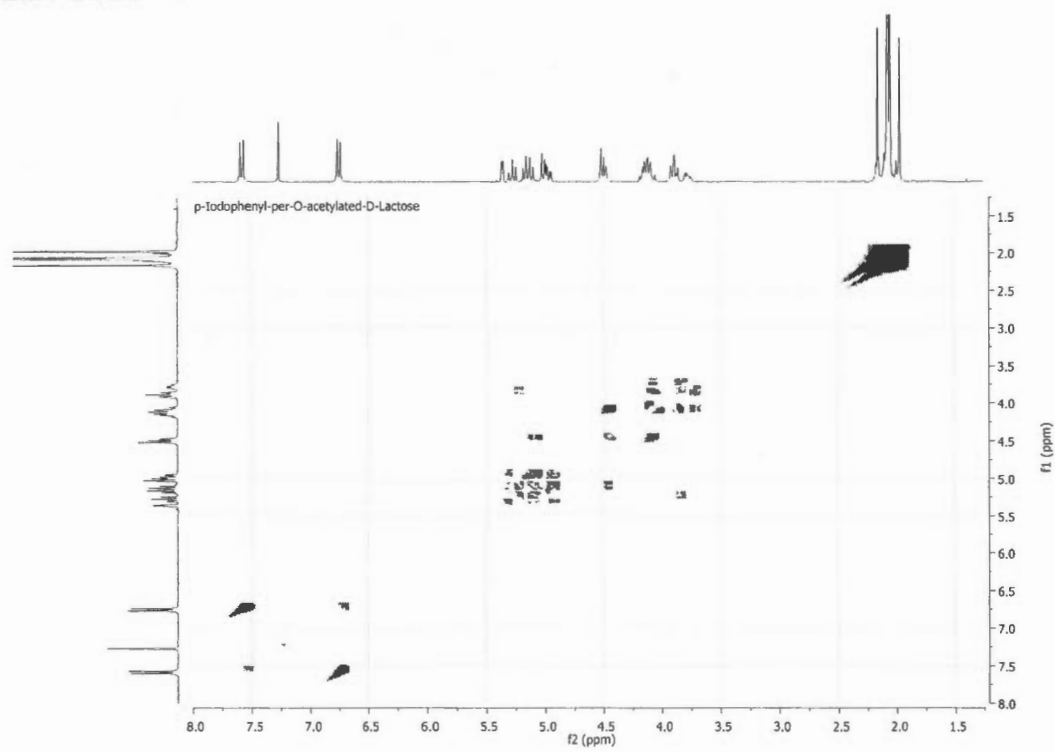
## Xyloside 99

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

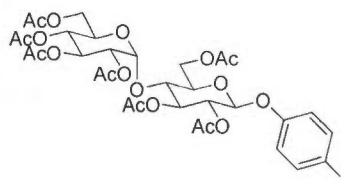
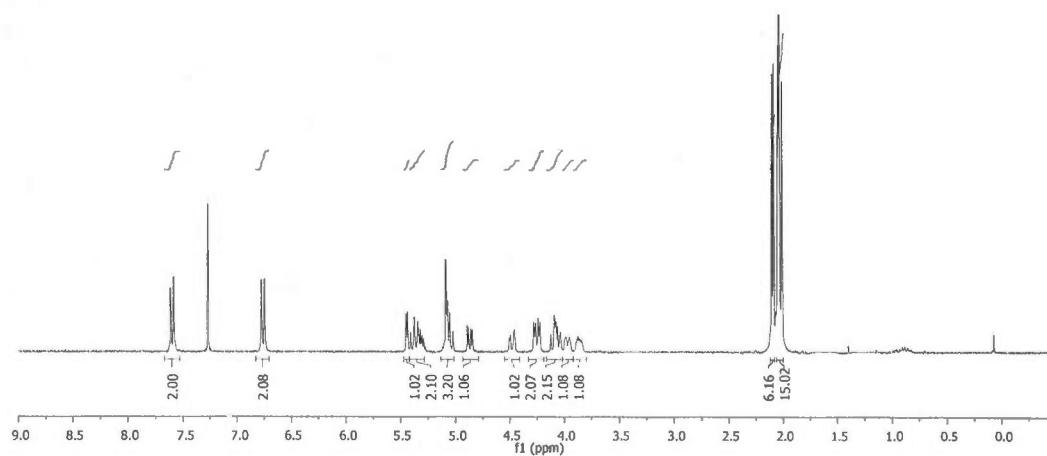
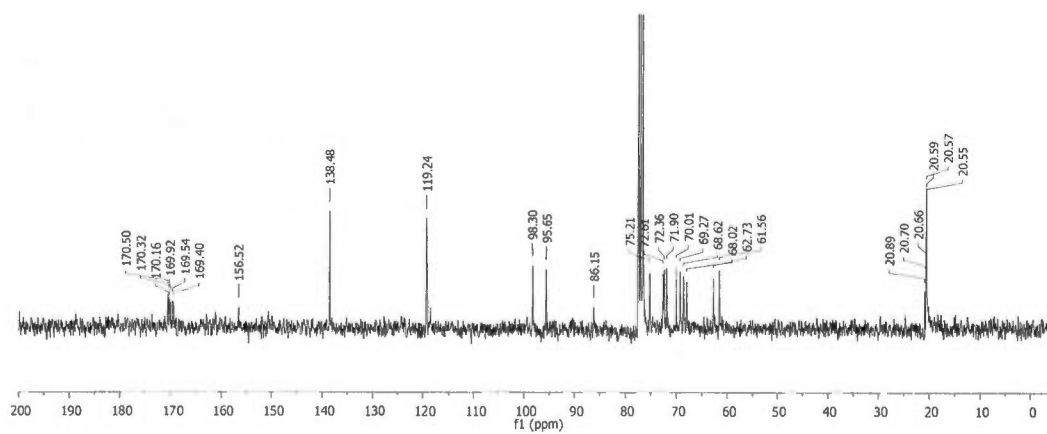




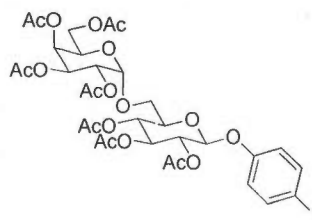
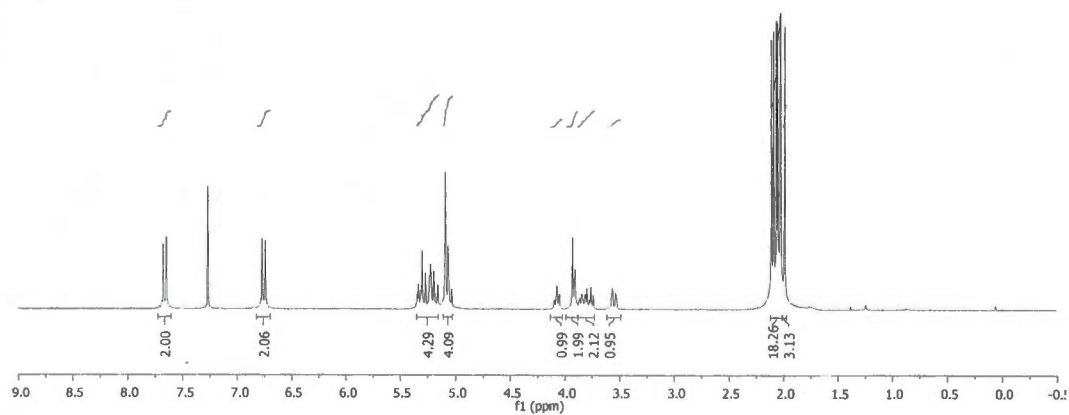
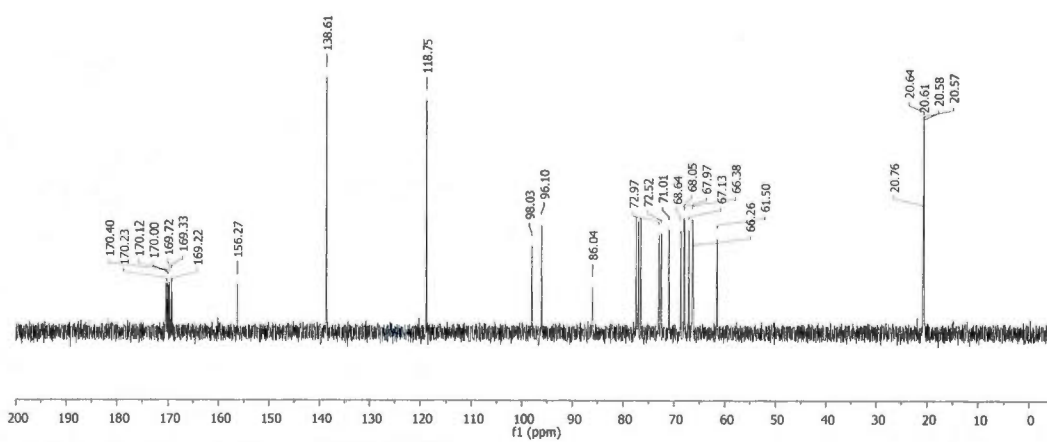
## RMN COSY



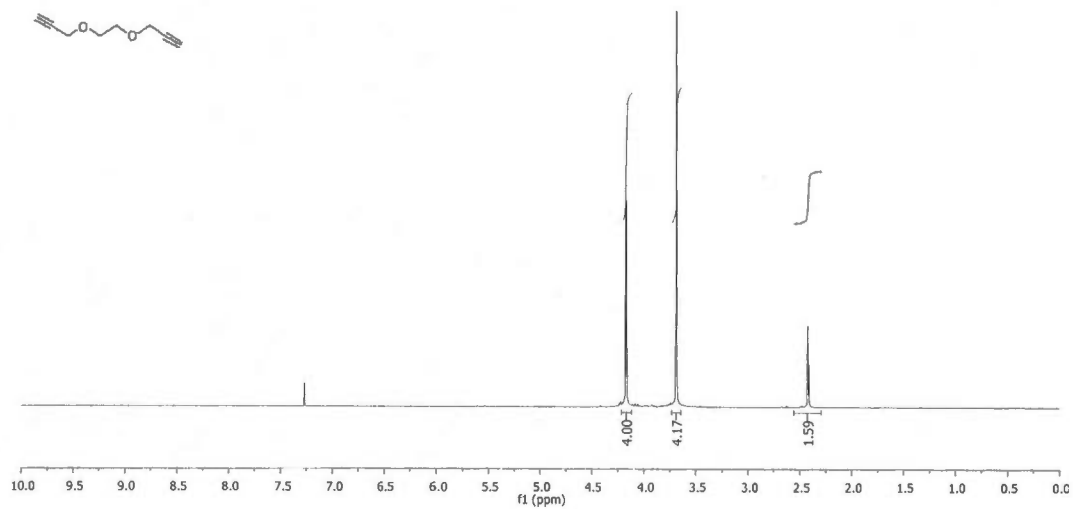
## Maltoside 103

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

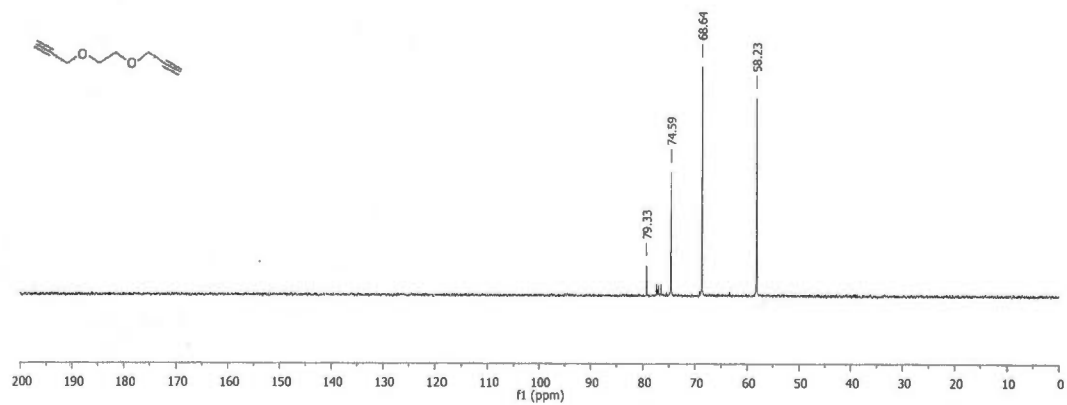
## Mélbioside 105

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

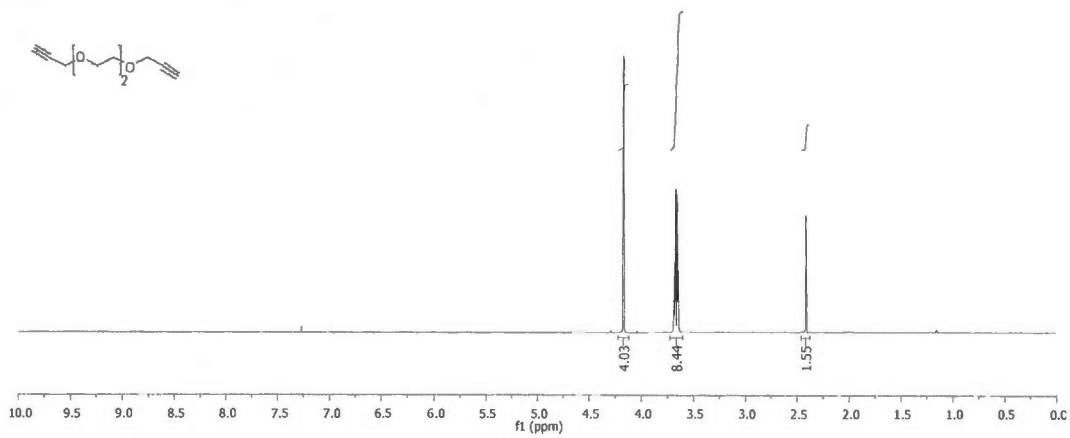
**Espaceur bivalent propargylé 107**  
**RMN  $^1\text{H}$**



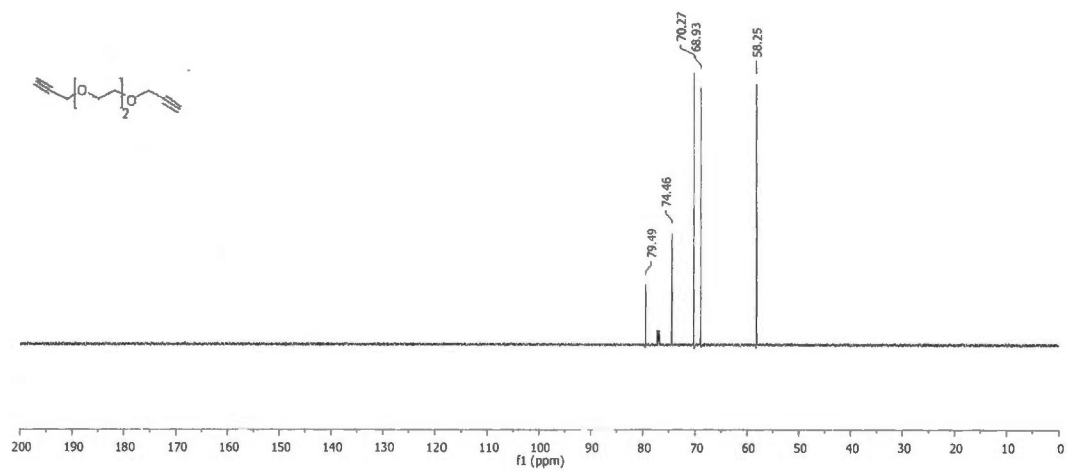
**RMN  $^{13}\text{C}$**



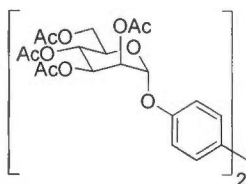
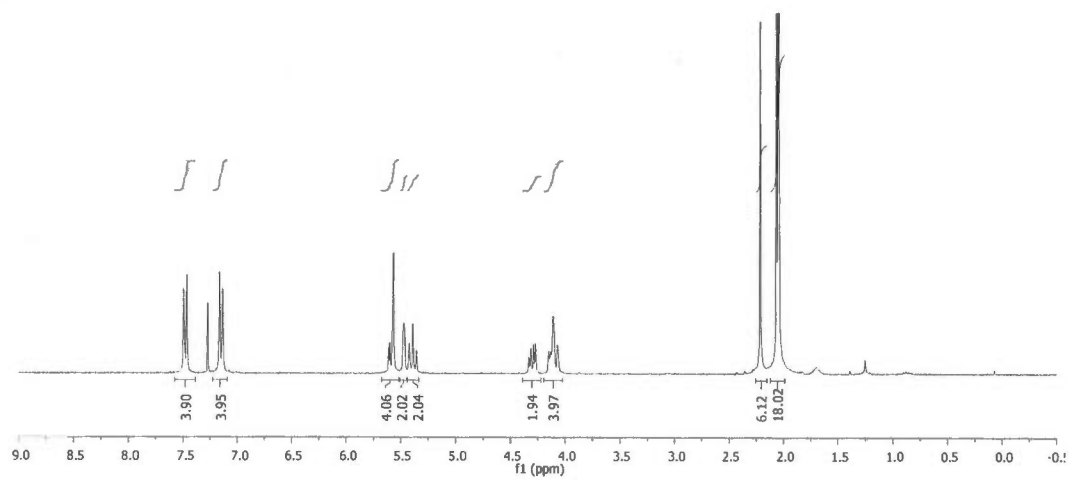
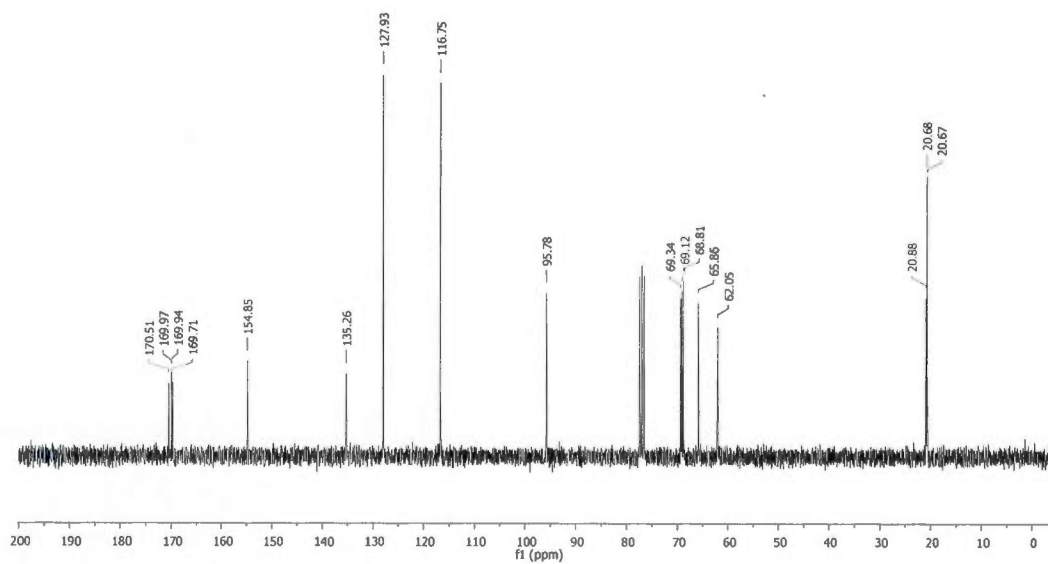
**Espaceur bivalent propargylé 109**  
**RMN  $^1\text{H}$**



**RMN  $^{13}\text{C}$**

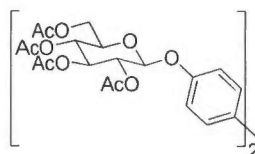
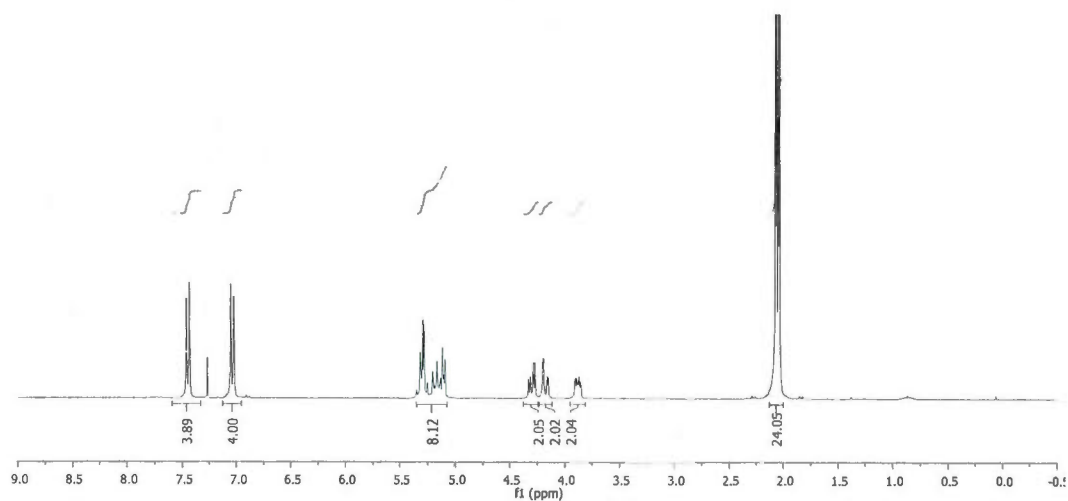
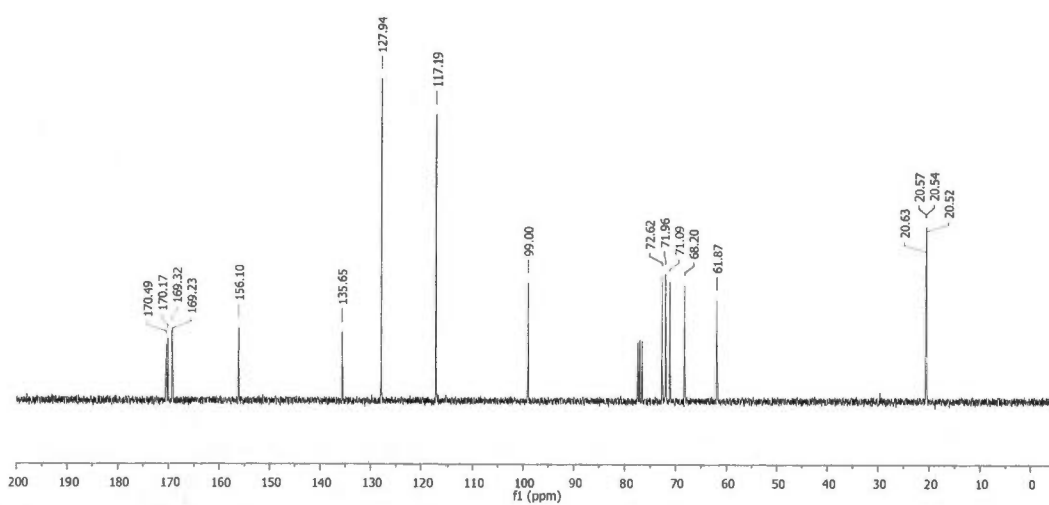


## Mannoside bivalent 113

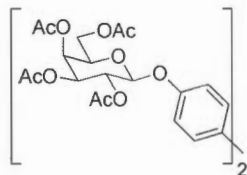
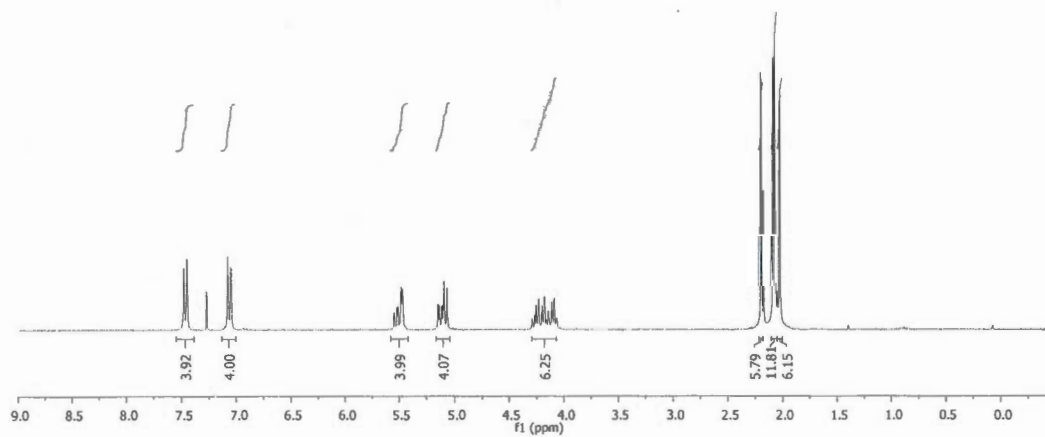
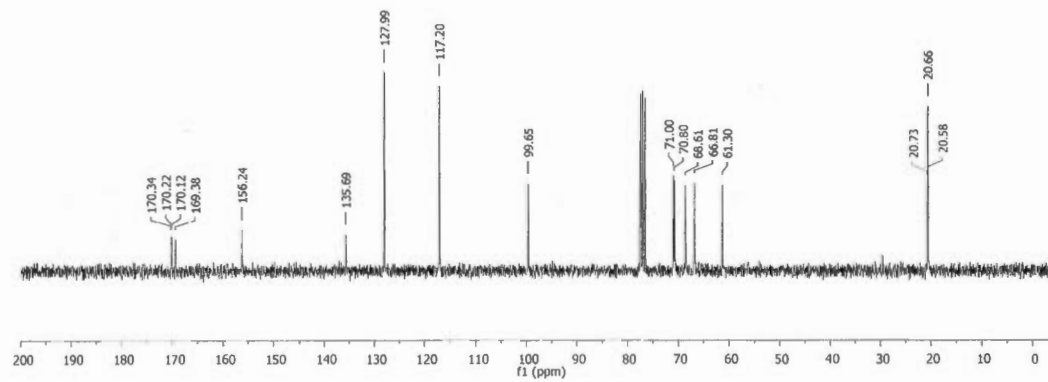
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

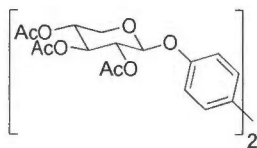
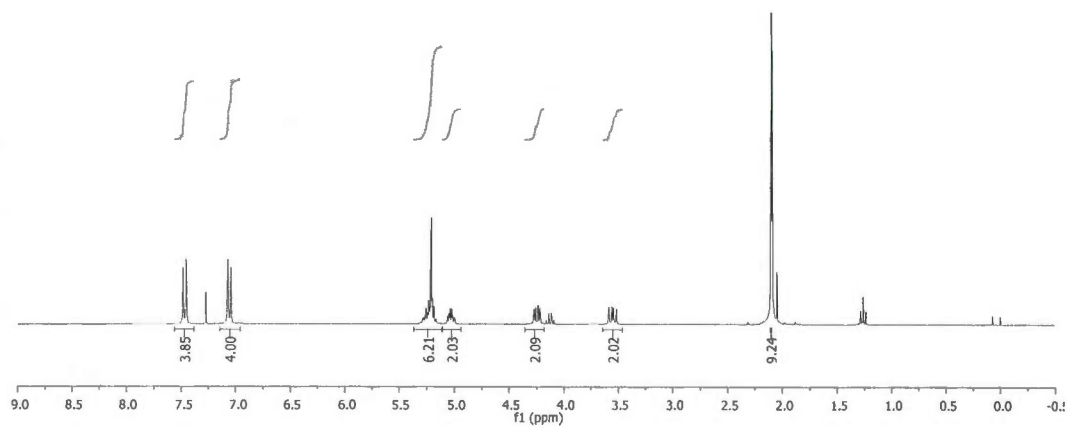
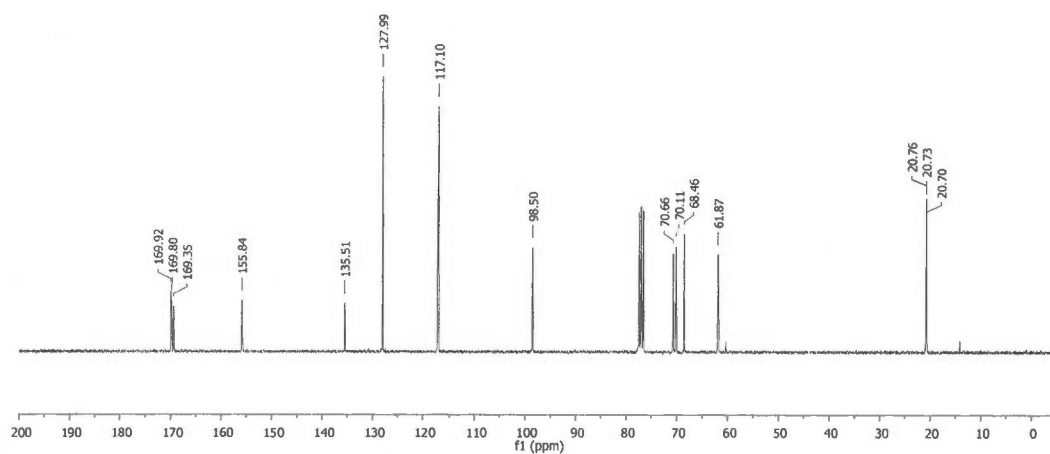


## Glucoside bivalent 114

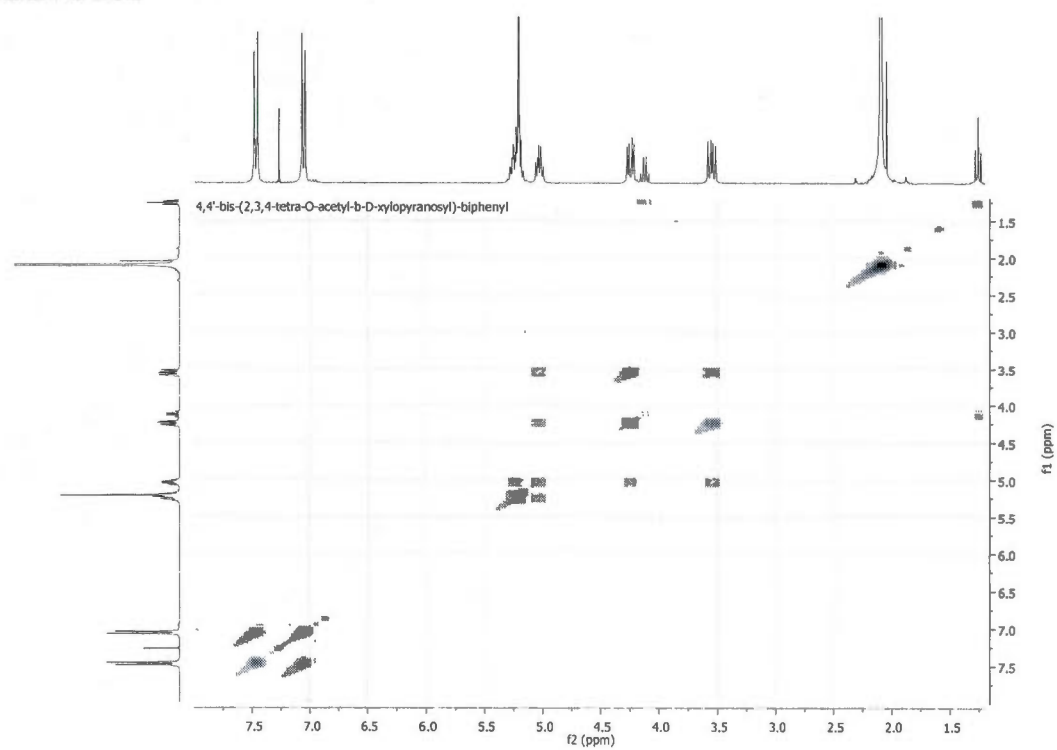
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

## Galactoside bivalent 115

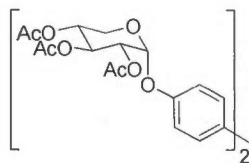
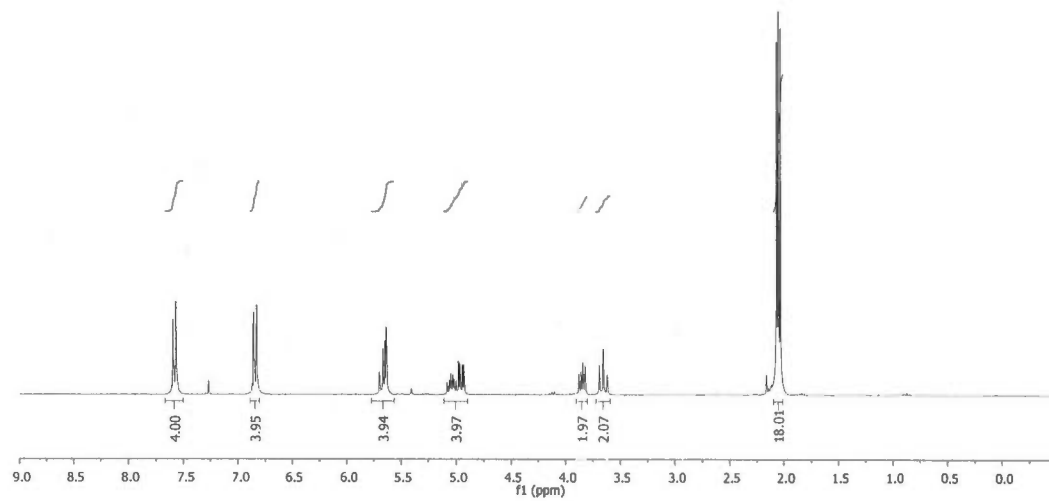
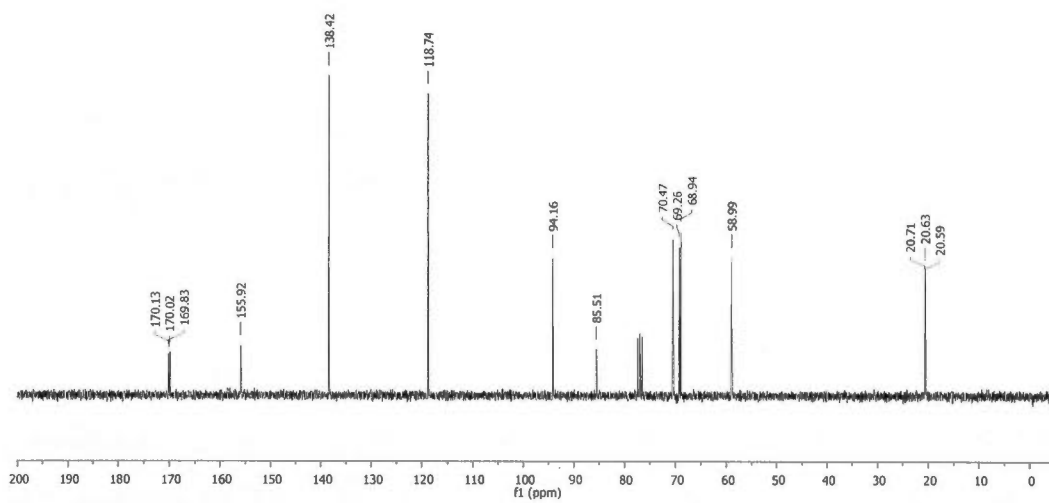
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

**Xyloside bivalent 116****RMN  $^1\text{H}$  (AcOEt)****RMN  $^{13}\text{C}$  (AcOEt)**

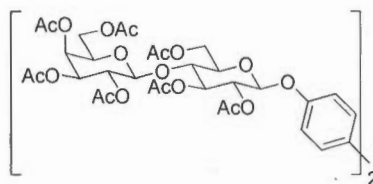
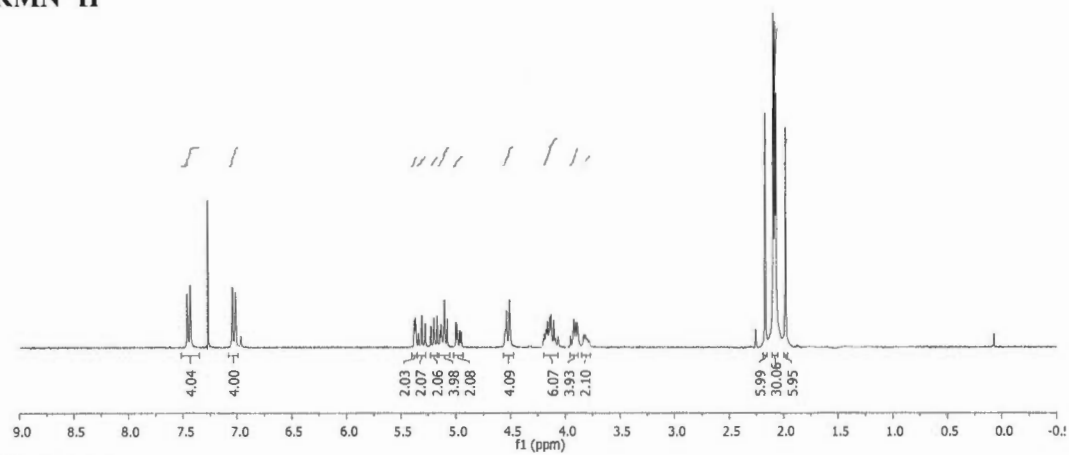
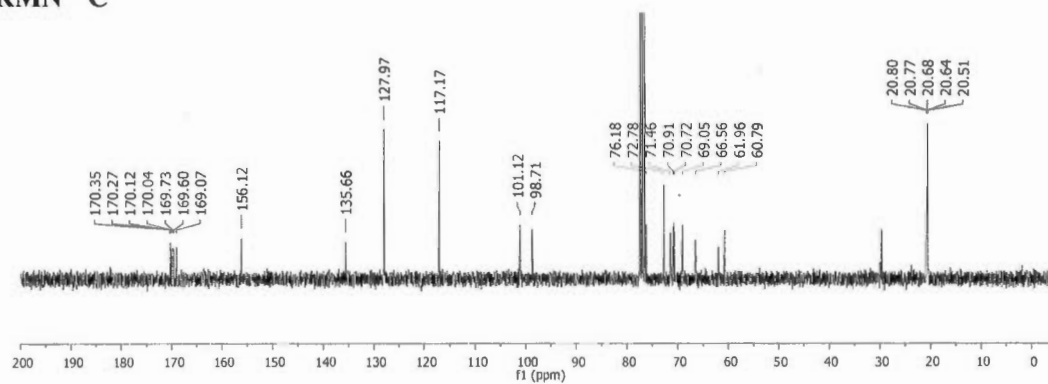
## RMN COSY



## Xyloside bivalent 117

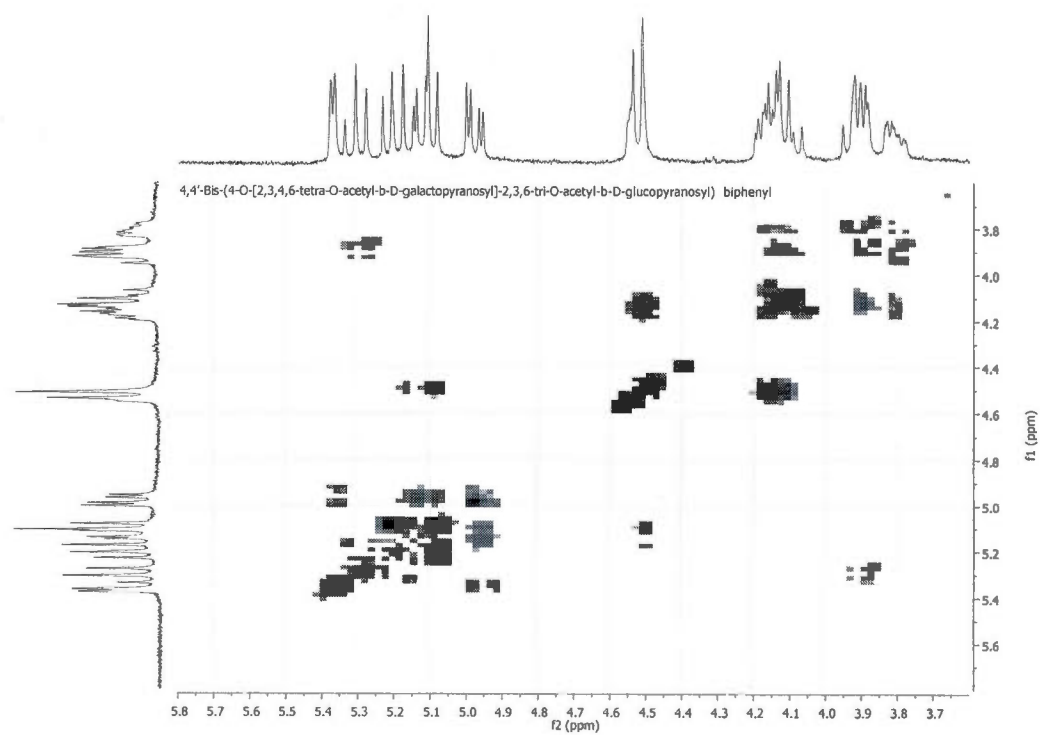
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

## Lactoside bivalent 118

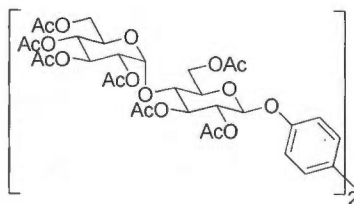
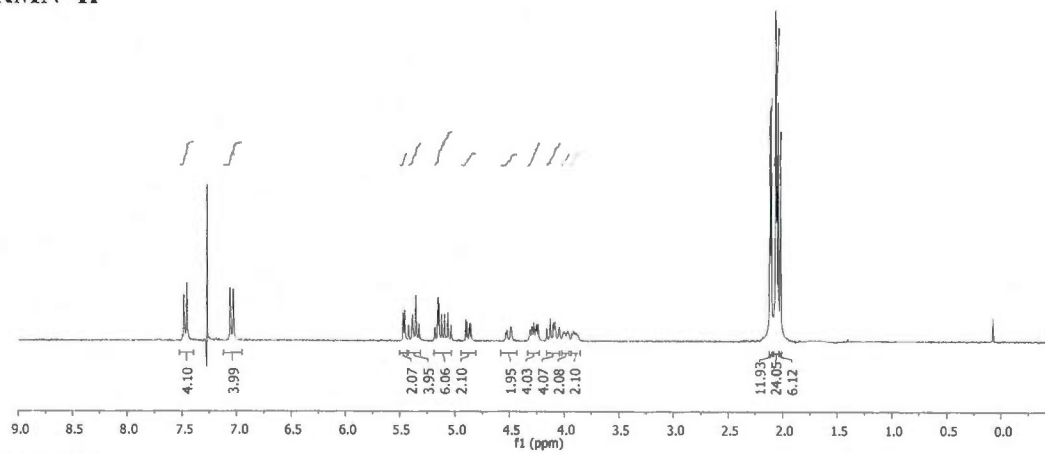
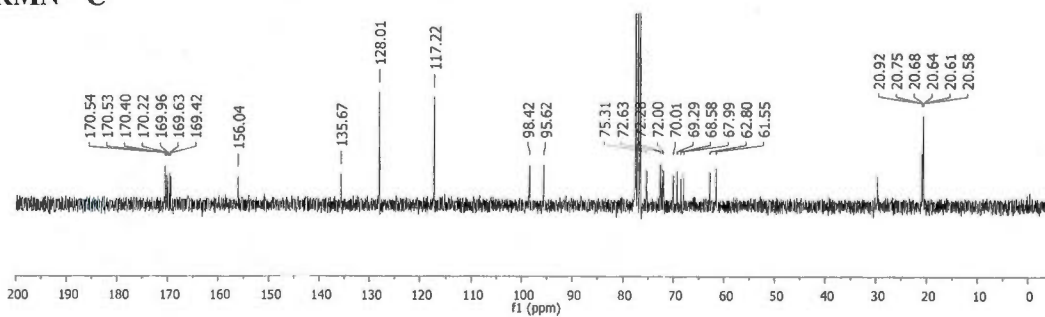
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 



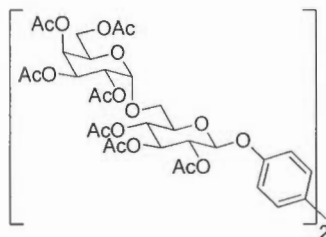
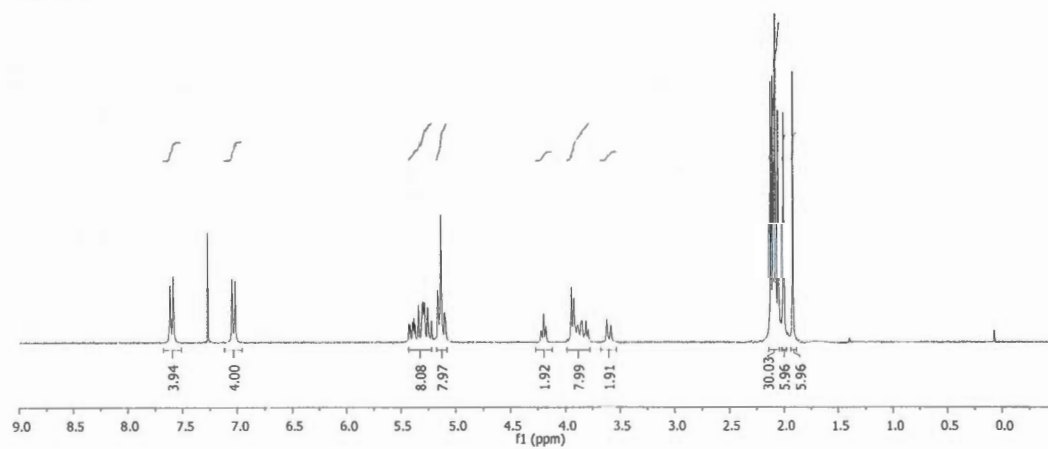
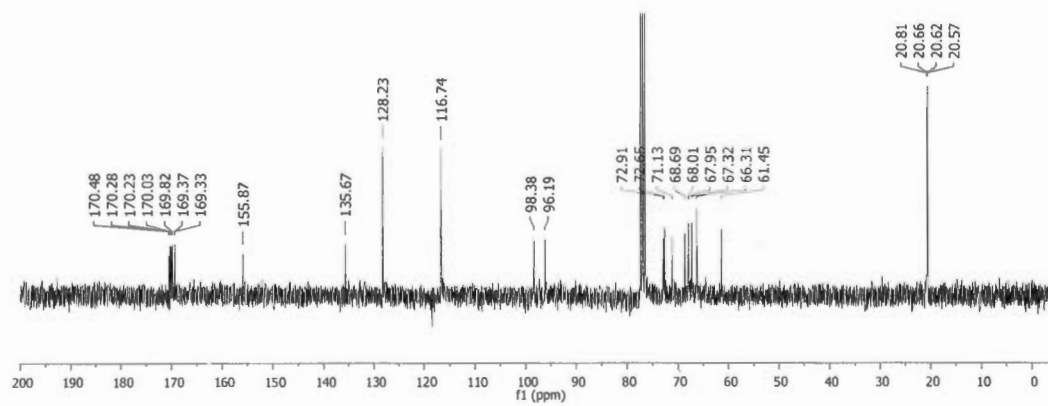
## RMN COSY



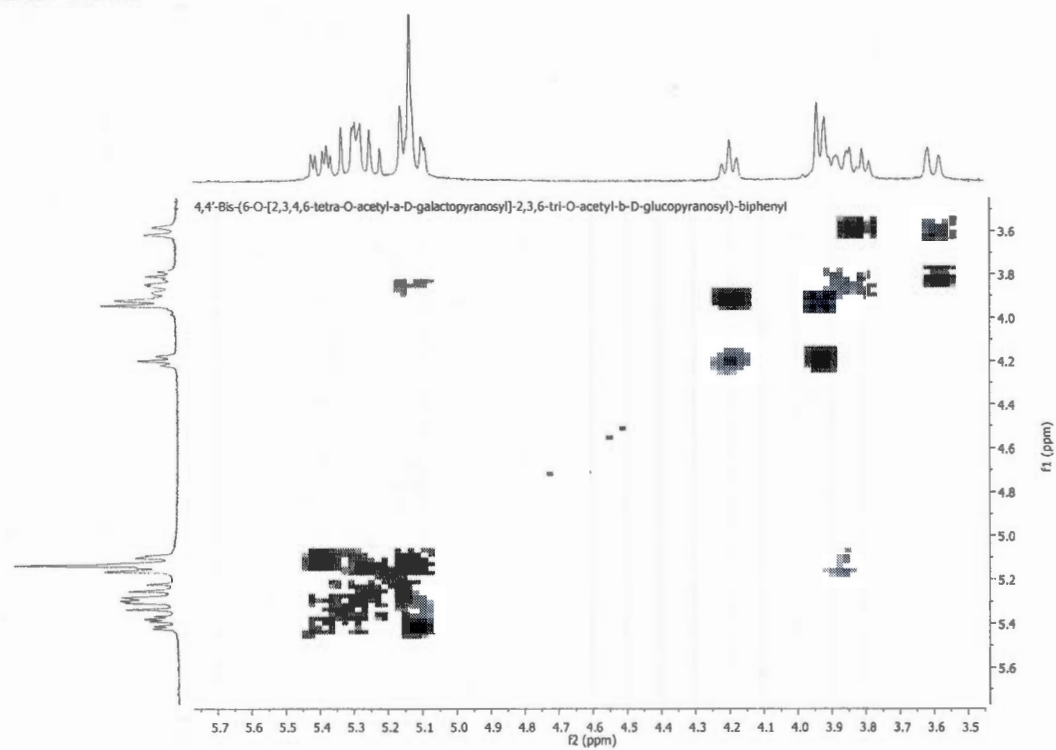
## Maltoside bivalent 119

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

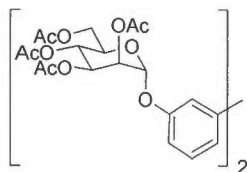
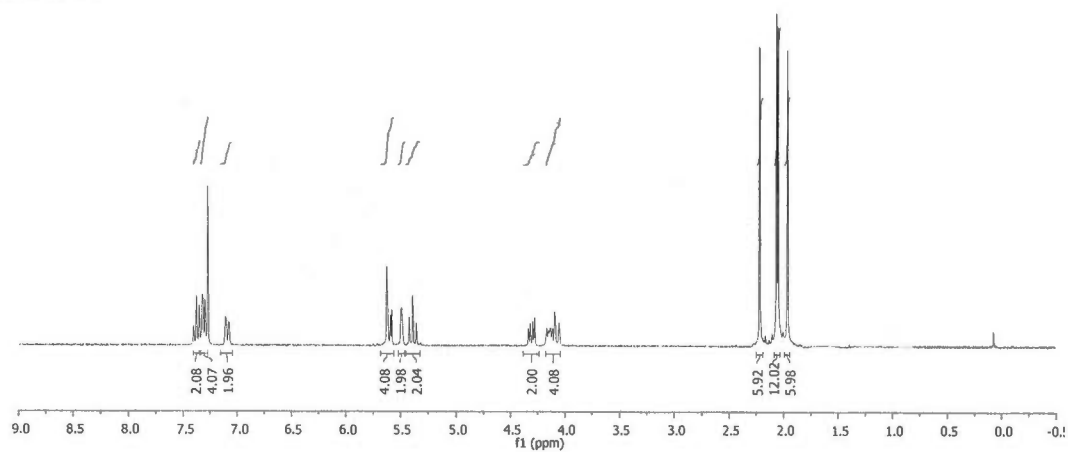
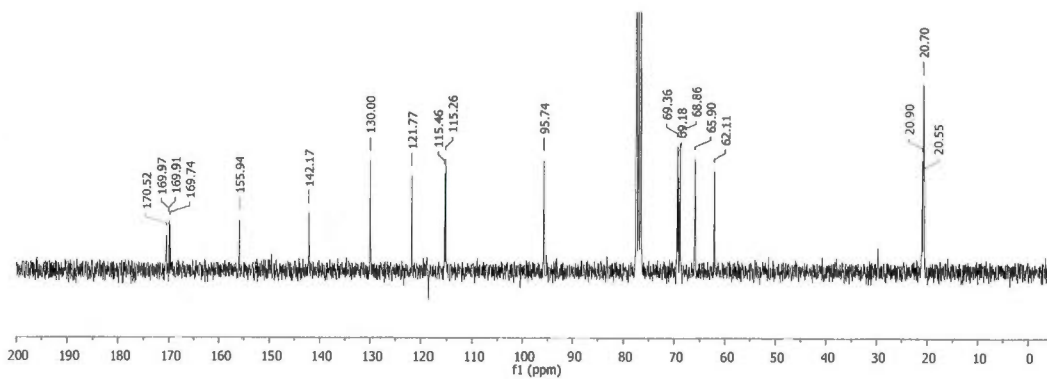
## Mélbioside bivalent 120

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

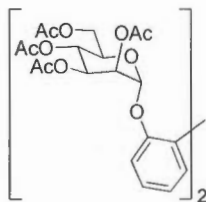
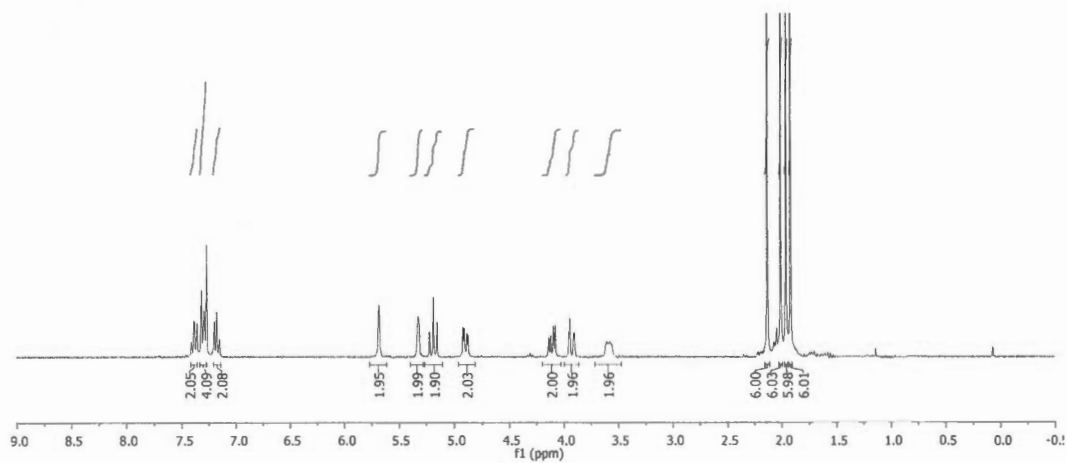
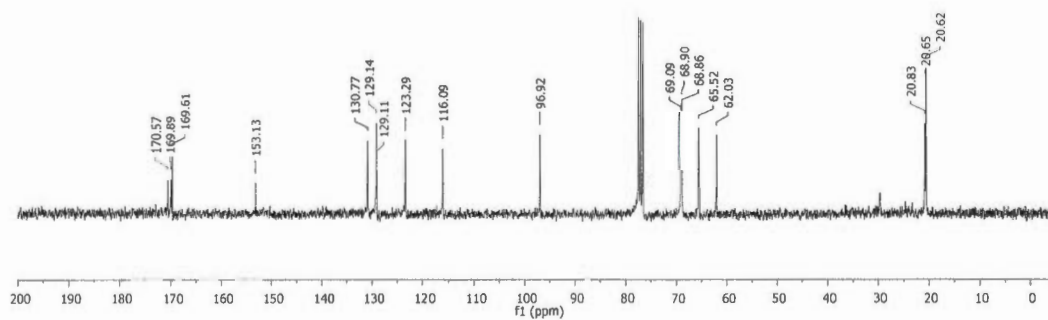
## RMN COSY

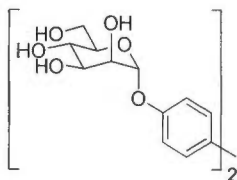
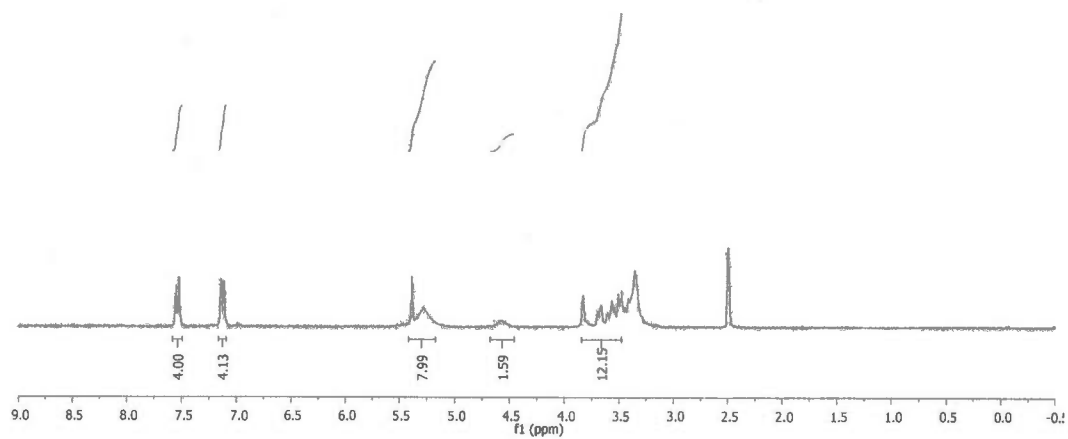
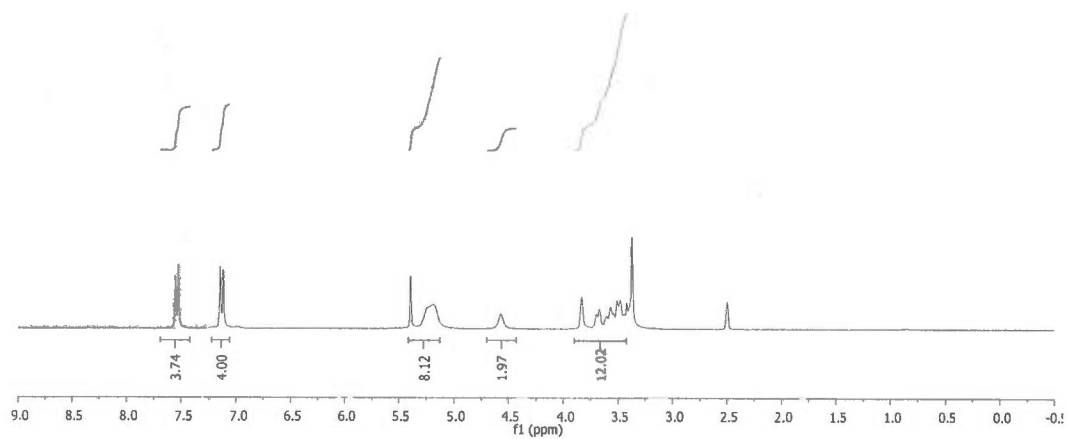


## Mannoside bivalent 121

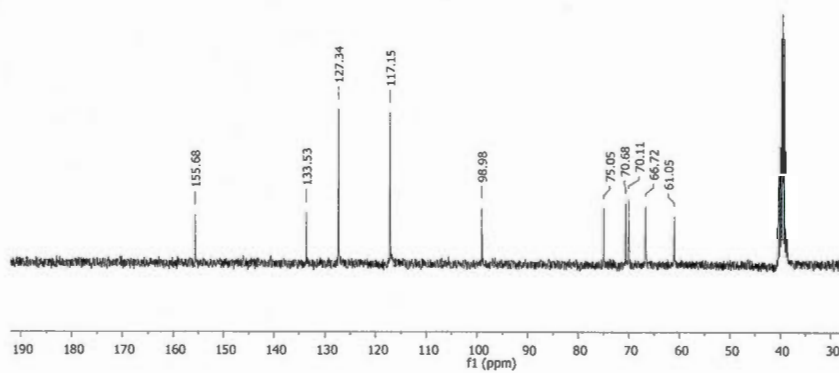
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

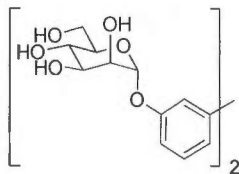
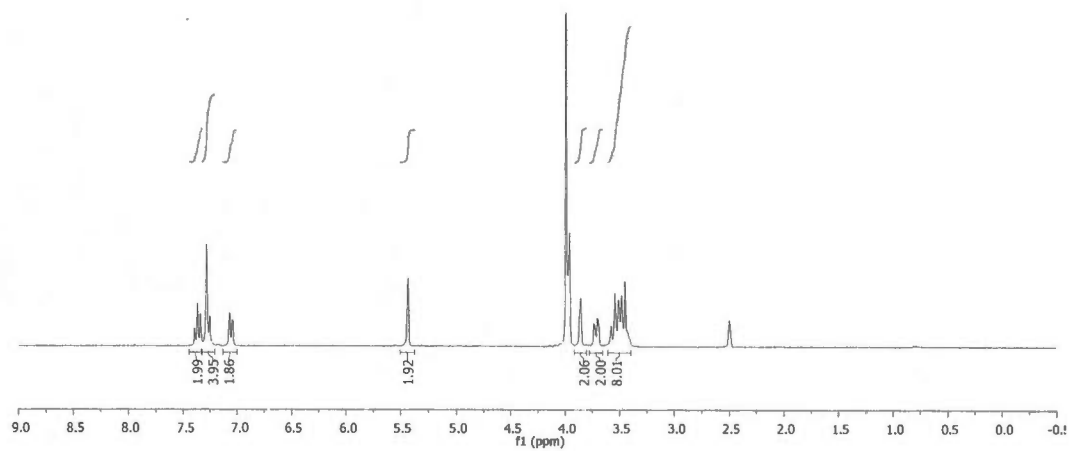
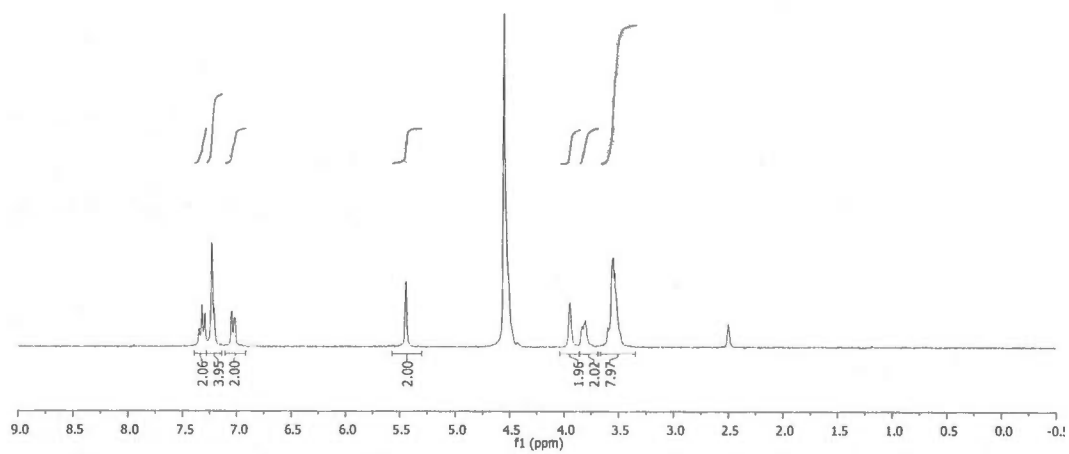
## Mannoside bivalent 122

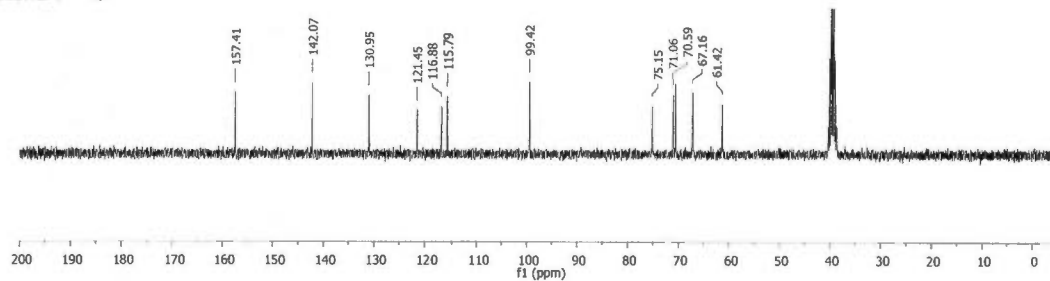
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

**Mannoside bivalent déprotégé 123****RMN  $^1\text{H}$** **RMN  $^1\text{H}$  échange traces  $\text{D}_2\text{O}$** 

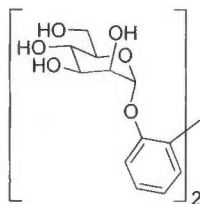


RMN  $^{13}\text{C}$ 

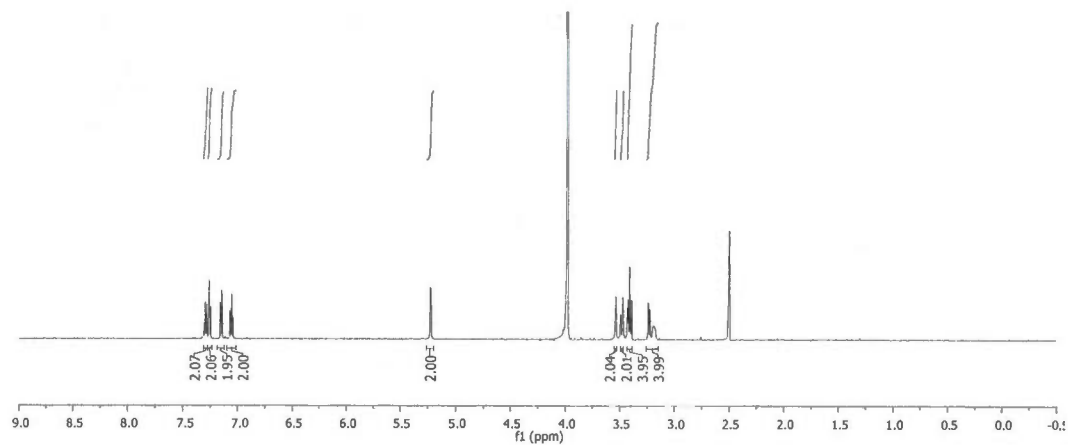
**Mannoside bivalent déprotégé 124****RMN  $^1\text{H}$** **RMN  $^1\text{H}$  échange  $\text{D}_2\text{O}$** 

RMN  $^{13}\text{C}$ 

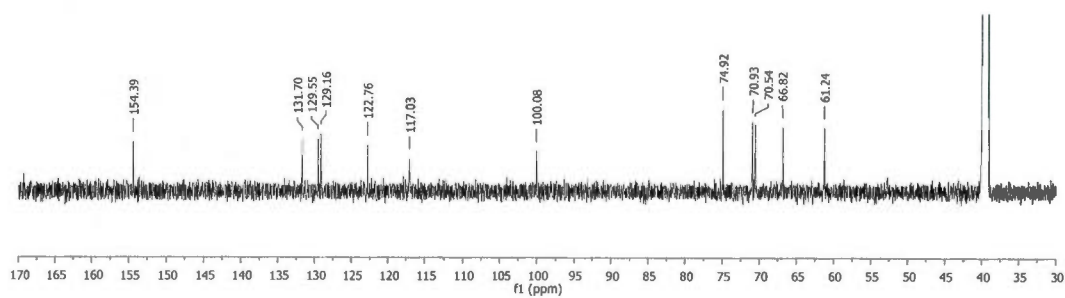
# Mannoside bivalent déprotégé 125



## RMN $^1\text{H}$ échange $\text{D}_2\text{O}$

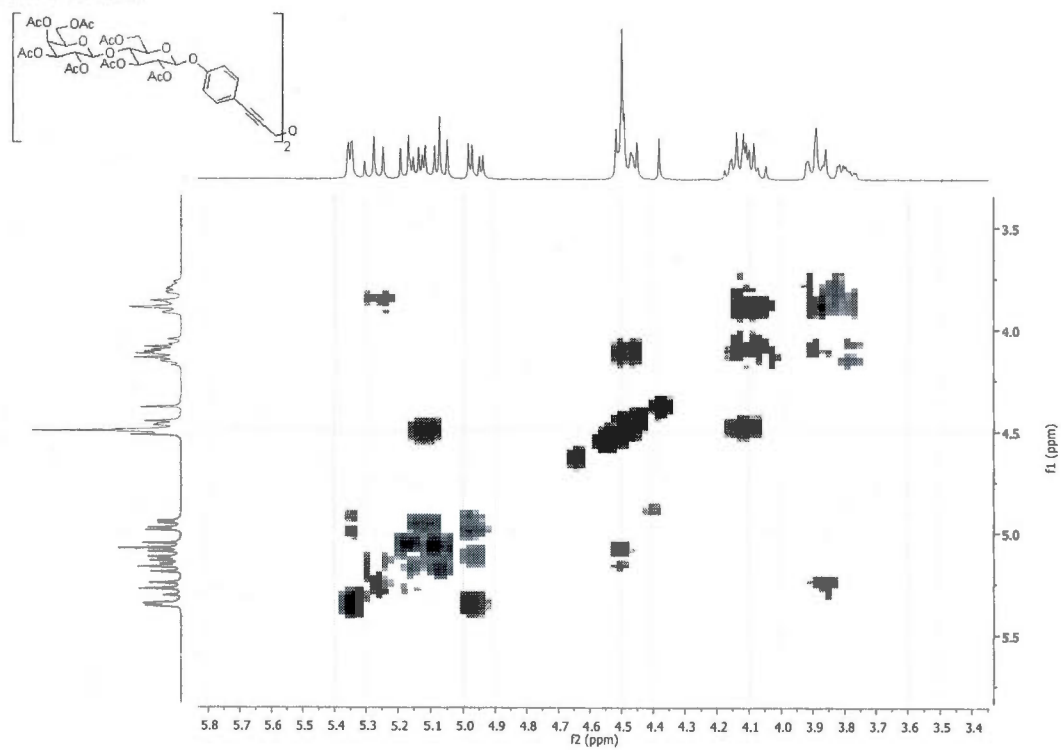


## RMN $^{13}\text{C}$

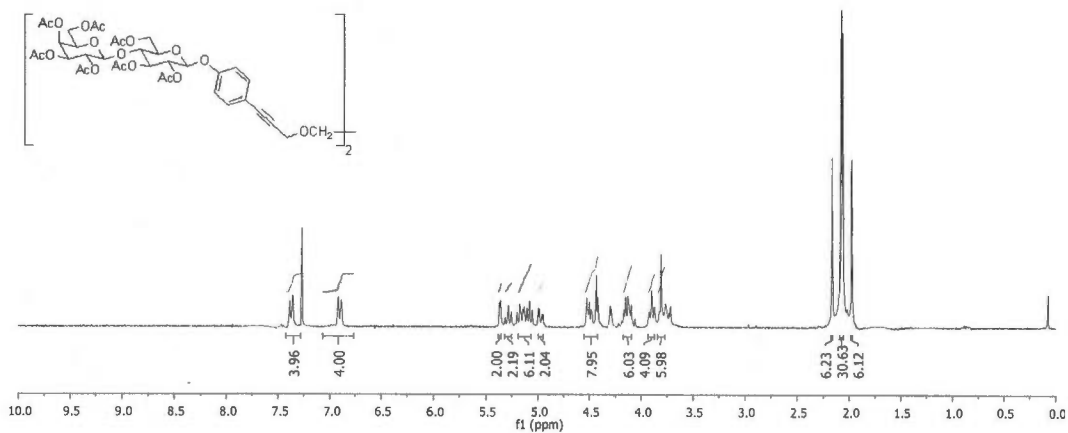
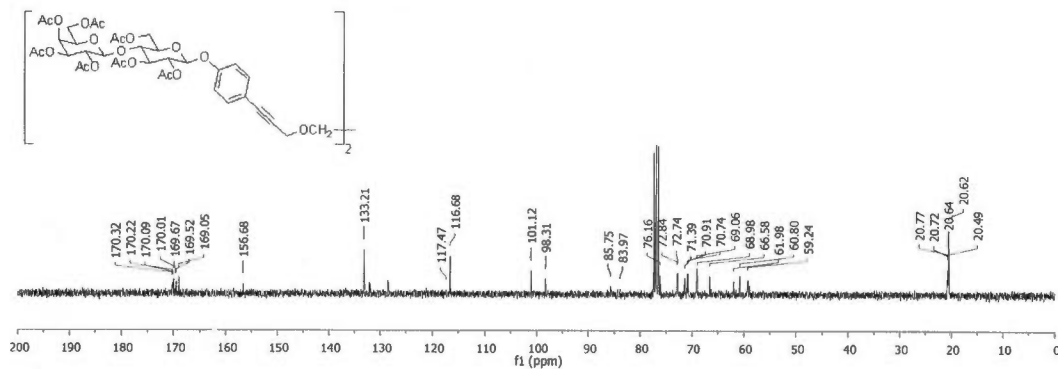




## RMN COSY

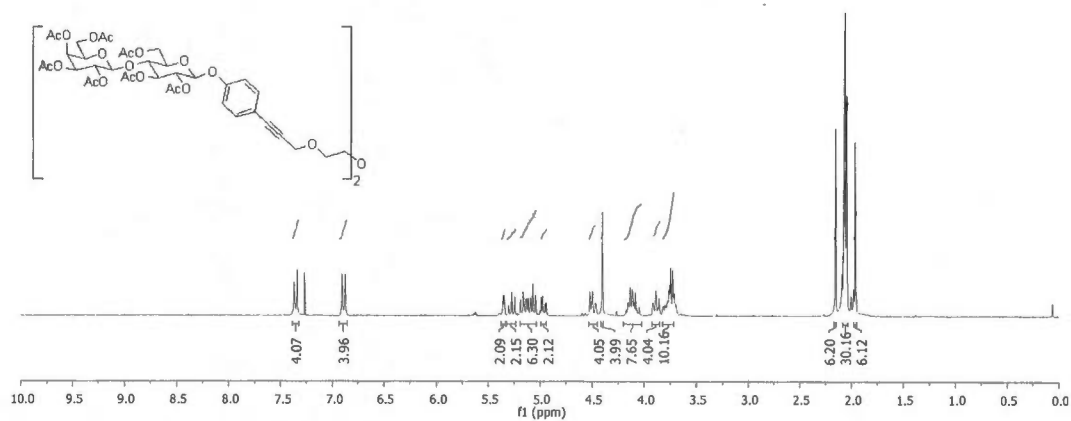
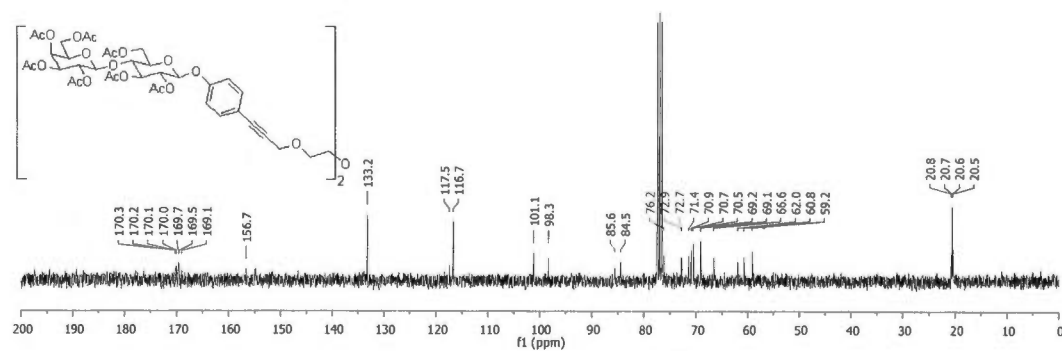


## Lactoside bivalent 127

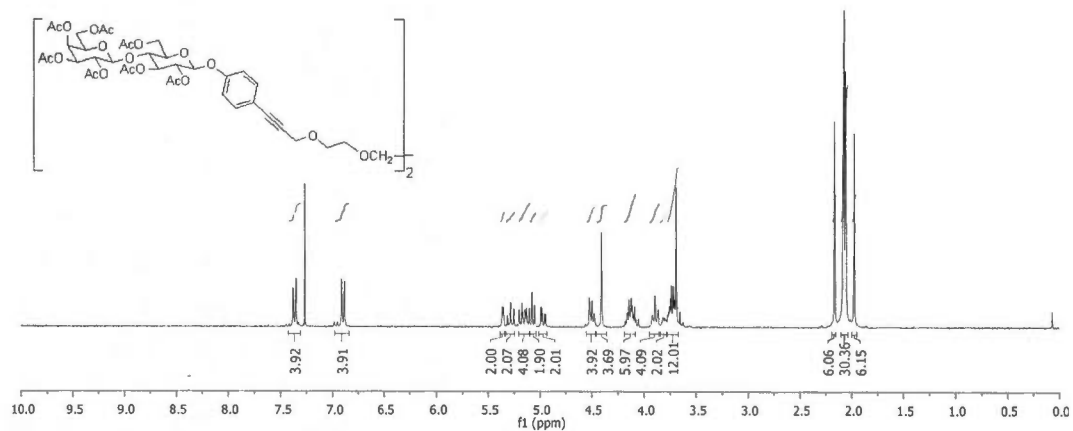
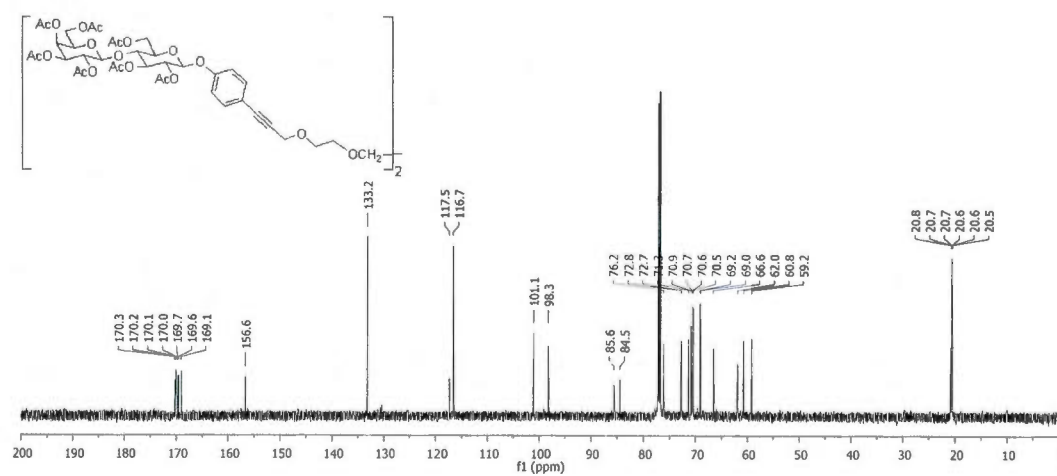
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 



## Lactoside bivalent 128

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

## Lactoside bivalent 129

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

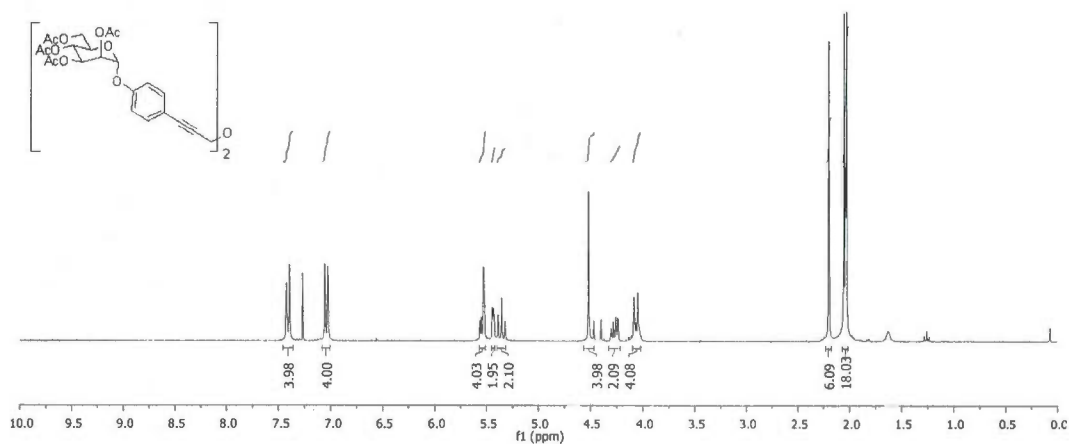
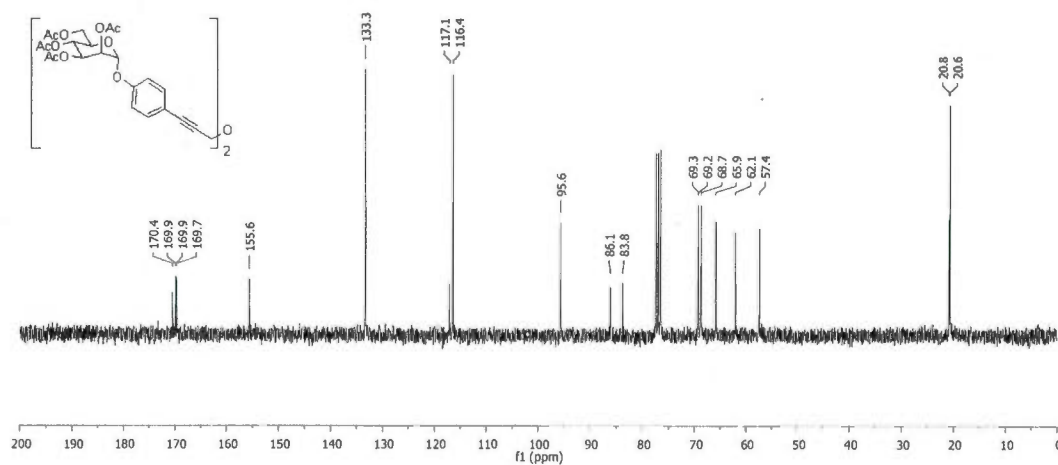


Chemical structure of the polymer repeat unit is shown in the inset:

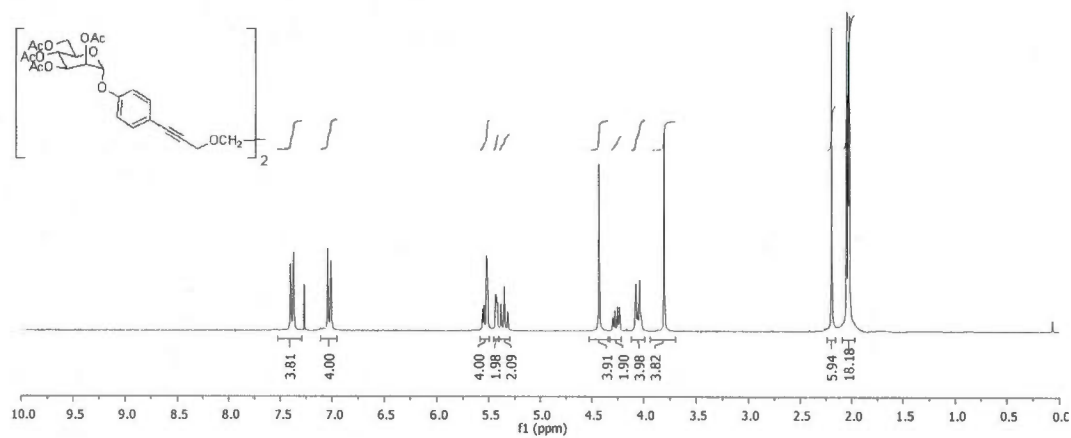
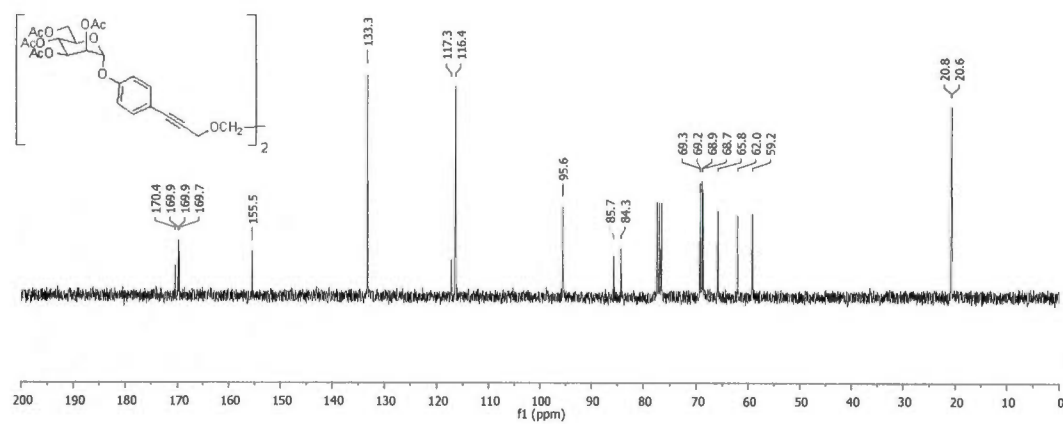
\*CC(C)(C)C(C)(C)OC(=O)C1=CC=C(C=C1)OC(=O)C2=CC=C(C=C2)OC(=O)C3=CC=C(C=C3)OC(=O)C4=CC=C(C=C4)OC(=O)C5=CC=C(C=C5)OC(=O)C6=CC=C(C=C6)OC(=O)C7=CC=C(C=C7)OC(=O)C8=CC=C(C=C8)OC(=O)C9=CC=C(C=C9)OC(=O)C10=CC=C(C=C10)OC(=O)C11=CC=C(C=C11)OC(=O)C12=CC=C(C=C12)OC(=O)C13=CC=C(C=C13)OC(=O)C14=CC=C(C=C14)OC(=O)C15=CC=C(C=C15)OC(=O)C16=CC=C(C=C16)OC(=O)C17=CC=C(C=C17)OC(=O)C18=CC=C(C=C18)OC(=O)C19=CC=C(C=C19)OC(=O)C20=CC=C(C=C20)OC(=O)C21=CC=C(C=C21)OC(=O)C22=CC=C(C=C22)OC(=O)C23=CC=C(C=C23)OC(=O)C24=CC=C(C=C24)OC(=O)C25=CC=C(C=C25)OC(=O)C26=CC=C(C=C26)OC(=O)C27=CC=C(C=C27)OC(=O)C28=CC=C(C=C28)OC(=O)C29=CC=C(C=C29)OC(=O)C30=CC=C(C=C30)OC(=O)C31=CC=C(C=C31)OC(=O)C32=CC=C(C=C32)OC(=O)C33=CC=C(C=C33)OC(=O)C34=CC=C(C=C34)OC(=O)C35=CC=C(C=C35)OC(=O)C36=CC=C(C=C36)OC(=O)C37=CC=C(C=C37)OC(=O)C38=CC=C(C=C38)OC(=O)C39=CC=C(C=C39)OC(=O)C40=CC=C(C=C40)OC(=O)C41=CC=C(C=C41)OC(=O)C42=CC=C(C=C42)OC(=O)C43=CC=C(C=C43)OC(=O)C44=CC=C(C=C44)OC(=O)C45=CC=C(C=C45)OC(=O)C46=CC=C(C=C46)OC(=O)C47=CC=C(C=C47)OC(=O)C48=CC=C(C=C48)OC(=O)C49=CC=C(C=C49)OC(=O)C50=CC=C(C=C50)OC(=O)C51=CC=C(C=C51)OC(=O)C52=CC=C(C=C52)OC(=O)C53=CC=C(C=C53)OC(=O)C54=CC=C(C=C54)OC(=O)C55=CC=C(C=C55)OC(=O)C56=CC=C(C=C56)OC(=O)C57=CC=C(C=C57)OC(=O)C58=CC=C(C=C58)OC(=O)C59=CC=C(C=C59)OC(=O)C60=CC=C(C=C60)OC(=O)C61=CC=C(C=C61)OC(=O)C62=CC=C(C=C62)OC(=O)C63=CC=C(C=C63)OC(=O)C64=CC=C(C=C64)OC(=O)C65=CC=C(C=C65)OC(=O)C66=CC=C(C=C66)OC(=O)C67=CC=C(C=C67)OC(=O)C68=CC=C(C=C68)OC(=O)C69=CC=C(C=C69)OC(=O)C70=CC=C(C=C70)OC(=O)C71=CC=C(C=C71)OC(=O)C72=CC=C(C=C72)OC(=O)C73=CC=C(C=C73)OC(=O)C74=CC=C(C=C74)OC(=O)C75=CC=C(C=C75)OC(=O)C76=CC=C(C=C76)OC(=O)C77=CC=C(C=C77)OC(=O)C78=CC=C(C=C78)OC(=O)C79=CC=C(C=C79)OC(=O)C80=CC=C(C=C80)OC(=O)C81=CC=C(C=C81)OC(=O)C82=CC=C(C=C82)OC(=O)C83=CC=C(C=C83)OC(=O)C84=CC=C(C=C84)OC(=O)C85=CC=C(C=C85)OC(=O)C86=CC=C(C=C86)OC(=O)C87=CC=C(C=C87)OC(=O)C88=CC=C(C=C88)OC(=O)C89=CC=C(C=C89)OC(=O)C90=CC=C(C=C90)OC(=O)C91=CC=C(C=C91)OC(=O)C92=CC=C(C=C92)OC(=O)C93=CC=C(C=C93)OC(=O)C94=CC=C(C=C94)OC(=O)C95=CC=C(C=C95)OC(=O)C96=CC=C(C=C96)OC(=O)C97=CC=C(C=C97)OC(=O)C98=CC=C(C=C98)OC(=O)C99=CC=C(C=C99)OC(=O)C100=CC=C(C=C100)OC(=O)C101=CC=C(C=C101)OC(=O)C102=CC=C(C=C102)OC(=O)C103=CC=C(C=C103)OC(=O)C104=CC=C(C=C104)OC(=O)C105=CC=C(C=C105)OC(=O)C106=CC=C(C=C106)OC(=O)C107=CC=C(C=C107)OC(=O)C108=CC=C(C=C108)OC(=O)C109=CC=C(C=C109)OC(=O)C110=CC=C(C=C110)OC(=O)C111=CC=C(C=C111)OC(=O)C112=CC=C(C=C112)OC(=O)C113=CC=C(C=C113)OC(=O)C114=CC=C(C=C114)OC(=O)C115=CC=C(C=C115)OC(=O)C116=CC=C(C=C116)OC(=O)C117=CC=C(C=C117)OC(=O)C118=CC=C(C=C118)OC(=O)C119=CC=C(C=C119)OC(=O)C120=CC=C(C=C120)OC(=O)C121=CC=C(C=C121)OC(=O)C122=CC=C(C=C122)OC(=O)C123=CC=C(C=C123)OC(=O)C124=CC=C(C=C124)OC(=O)C125=CC=C(C=C125)OC(=O)C126=CC=C(C=C126)OC(=O)C127=CC=C(C=C127)OC(=O)C128=CC=C(C=C128)OC(=O)C129=CC=C(C=C129)OC(=O)C130=CC=C(C=C130)OC(=O)C131=CC=C(C=C131)OC(=O)C132=CC=C(C=C132)OC(=O)C133=CC=C(C=C133)OC(=O)C134=CC=C(C=C134)OC(=O)C135=CC=C(C=C135)OC(=O)C136=CC=C(C=C136)OC(=O)C137=CC=C(C=C137)OC(=O)C138=CC=C(C=C138)OC(=O)C139=CC=C(C=C139)OC(=O)C140=CC=C(C=C140)OC(=O)C141=CC=C(C=C141)OC(=O)C142=CC=C(C=C142)OC(=O)C143=CC=C(C=C143)OC(=O)C144=CC=C(C=C144)OC(=O)C145=CC=C(C=C145)OC(=O)C146=CC=C(C=C146)OC(=O)C147=CC=C(C=C147)OC(=O)C148=CC=C(C=C148)OC(=O)C149=CC=C(C=C149)OC(=O)C150=CC=C(C=C150)OC(=O)C151=CC=C(C=C151)OC(=O)C152=CC=C(C=C152)OC(=O)C153=CC=C(C=C153)OC(=O)C154=CC=C(C=C154)OC(=O)C155=CC=C(C=C155)OC(=O)C156=CC=C(C=C156)OC(=O)C157=CC=C(C=C157)OC(=O)C158=CC=C(C=C158)OC(=O)C159=CC=C(C=C159)OC(=O)C160=CC=C(C=C160)OC(=O)C161=CC=C(C=C161)OC(=O)C162=CC=C(C=C162)OC(=O)C163=CC=C(C=C163)OC(=O)C164=CC=C(C=C164)OC(=O)C165=CC=C(C=C165)OC(=O)C166=CC=C(C=C166)OC(=O)C167=CC=C(C=C167)OC(=O)C168=CC=C(C=C168)OC(=O)C169=CC=C(C=C169)OC(=O)C170=CC=C(C=C170)OC(=O)C171=CC=C(C=C171)OC(=O)C172=CC=C(C=C172)OC(=O)C173=CC=C(C=C173)OC(=O)C174=CC=C(C=C174)OC(=O)C175=CC=C(C=C175)OC(=O)C176=CC=C(C=C176)OC(=O)C177=CC=C(C=C177)OC(=O)C178=CC=C(C=C178)OC(=O)C179=CC=C(C=C179)OC(=O)C180=CC=C(C=C180)OC(=O)C181=CC=C(C=C181)OC(=O)C182=CC=C(C=C182)OC(=O)C183=CC=C(C=C183)OC(=O)C184=CC=C(C=C184)OC(=O)C185=CC=C(C=C185)OC(=O)C186=CC=C(C=C186)OC(=O)C187=CC=C(C=C187)OC(=O)C188=CC=C(C=C188)OC(=O)C189=CC=C(C=C189)OC(=O)C190=CC=C(C=C190)OC(=O)C191=CC=C(C=C191)OC(=O)C192=CC=C(C=C192)OC(=O)C193=CC=C(C=C193)OC(=O)C194=CC=C(C=C194)OC(=O)C195=CC=C(C=C195)OC(=O)C196=CC=C(C=C196)OC(=O)C197=CC=C(C=C197)OC(=O)C198=CC=C(C=C198)OC(=O)C199=CC=C(C=C199)OC(=O)C200=CC=C(C=C200)OC(=O)C201=CC=C(C=C201)OC(=O)C202=CC=C(C=C202)OC(=O)C203=CC=C(C=C203)OC(=O)C204=CC=C(C=C204)OC(=O)C205=CC=C(C=C205)OC(=O)C206=CC=C(C=C206)OC(=O)C207=CC=C(C=C207)OC(=O)C208=CC=C(C=C208)OC(=O)C209=CC=C(C=C209)OC(=O)C210=CC=C(C=C210)OC(=O)C211=CC=C(C=C211)OC(=O)C212=CC=C(C=C212)OC(=O)C213=CC=C(C=C213)OC(=O)C214=CC=C(C=C214)OC(=O)C215=CC=C(C=C215)OC(=O)C216=CC=C(C=C216)OC(=O)C217=CC=C(C=C217)OC(=O)C218=CC=C(C=C218)OC(=O)C219=CC=C(C=C219)OC(=O)C220=CC=C(C=C220)OC(=O)C221=CC=C(C=C221)OC(=O)C222=CC=C(C=C222)OC(=O)C223=CC=C(C=C223)OC(=O)C224=CC=C(C=C224)OC(=O)C225=CC=C(C=C225)OC(

Chemical structure of the poly(ether etherone) copolymer is shown above the spectrum. The structure consists of a repeating unit with an acetoxy (AcO) group, a diacetoxy (DAc) group, and a phenyl group. The phenyl group is connected to a poly(ether etherone) chain via an ether linkage. The spectrum shows peaks corresponding to the carbonyl carbons (170.3, 170.1, 170.0, 169.7, 169.5, 169.1 ppm), the aromatic carbons (156.6, 133.2, 117.5, 116.6 ppm), the ether carbons (101.1, 98.3 ppm), the aliphatic carbons (85.6, 84.5 ppm), and the methylene carbons (76.2, 72.8, 72.7, 72.3, 70.9, 70.7, 70.6, 70.5, 70.4, 70.3, 69.2, 69.0, 68.5, 62.0, 60.8, 59.2 ppm). The peaks at 20.8, 20.7, 20.6, 20.6, and 20.5 ppm correspond to the methyl carbons of the acetoxy groups.

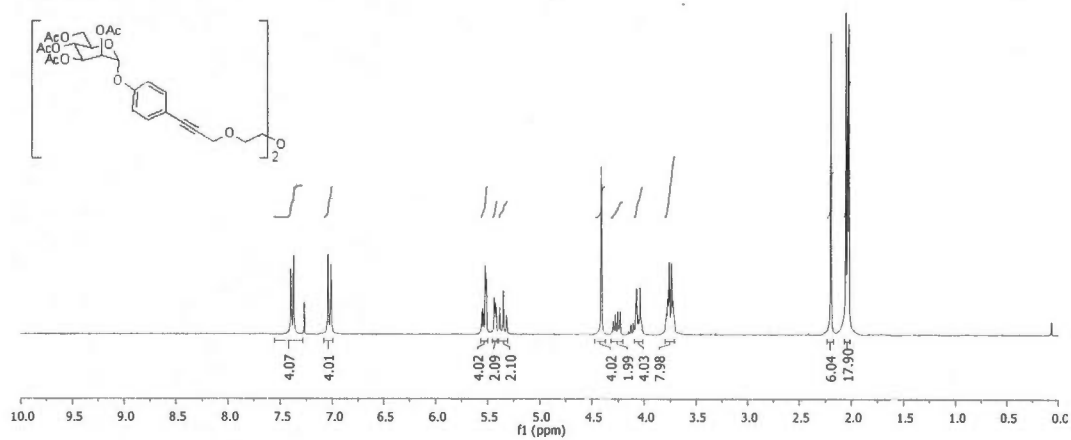
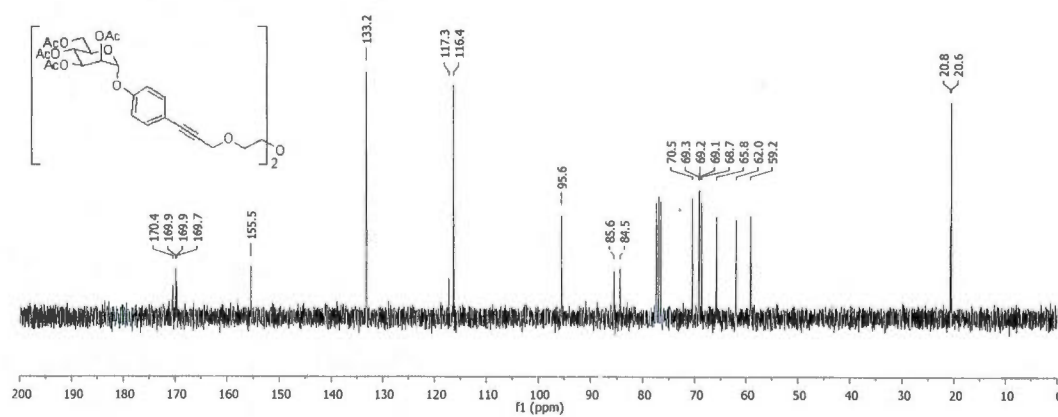
## Mannoside bivalent 131

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

## Mannoside bivalent 132

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

## Mannoside bivalent 133

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 



Chemical structure of the polymer repeat unit: \*CCOCOC#Cc1ccc(OCC2(C)C(OC(=O)C)OC2)cc1\*

<sup>1</sup>H NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) showing peaks and integration values:

Chemical Shift (ppm)	Integration
7.394	3.94
7.396	3.96
5.398	3.98
5.203	2.03
5.205	2.05
4.386	3.86
4.190	1.90
4.196	3.96
3.512	12.08
2.0597	5.97
2.0635	16.35

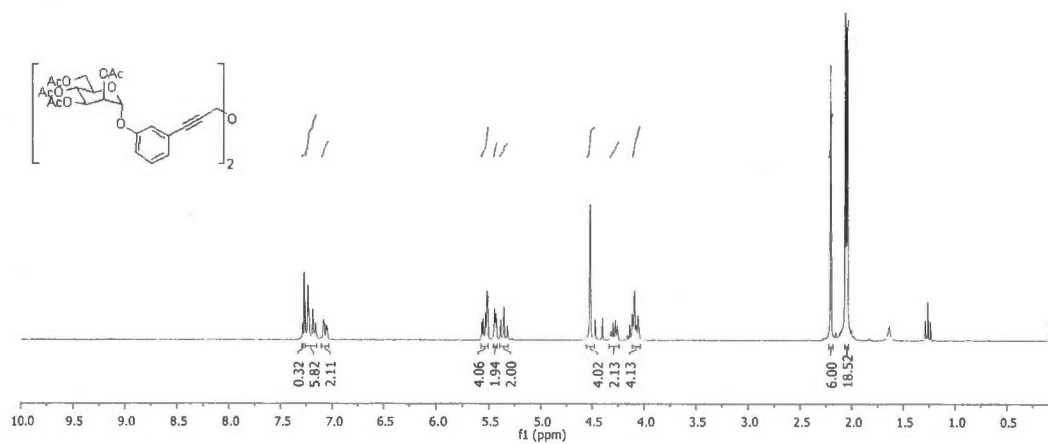
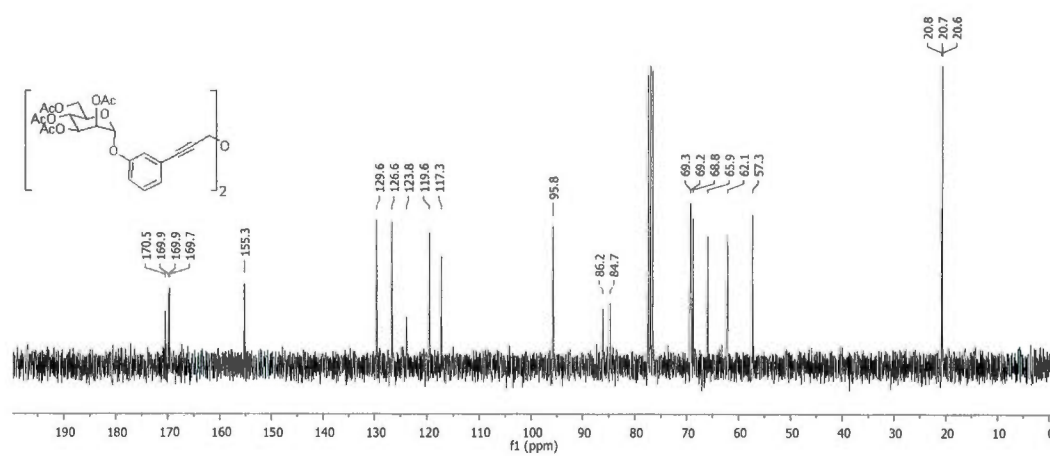
Chemical structure of the polymer repeat unit: CC(=O)OC1C(OC(=O)C)OC(OC(=O)C)C1Oc2ccc(cc2)C#CCOCCOC (simplified representation of the repeat unit shown in the image).

<sup>13</sup>C NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) of poly(1,4-bis(4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyloxy)phenyl)-1,3-butadiene) (PBG-4TGA). The spectrum shows peaks corresponding to the polymer structure, with the following chemical shifts (ppm) labeled: 170.5, 169.9, 169.9, 169.7, 155.5, 133.3, 117.3, 116.4, 95.6, 85.6, 84.5, 70.6, 70.5, 70.3, 69.2, 69.2, 68.8, 65.9, 62.1, 59.2, 20.8, and 20.6.

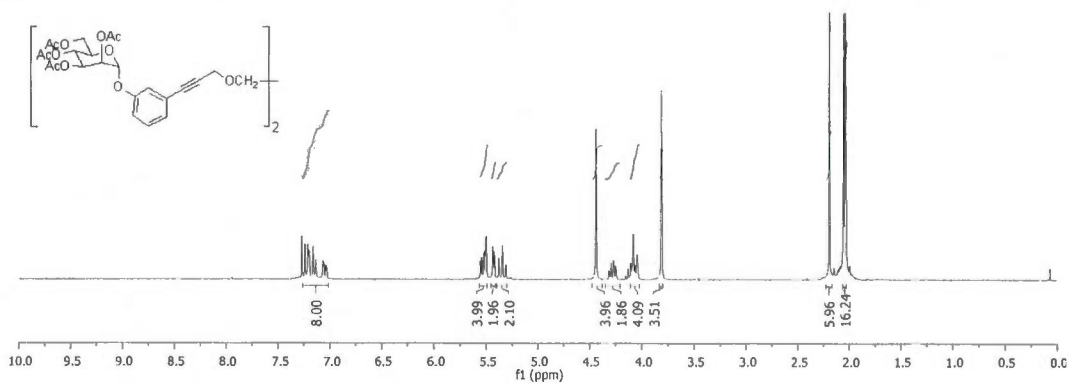
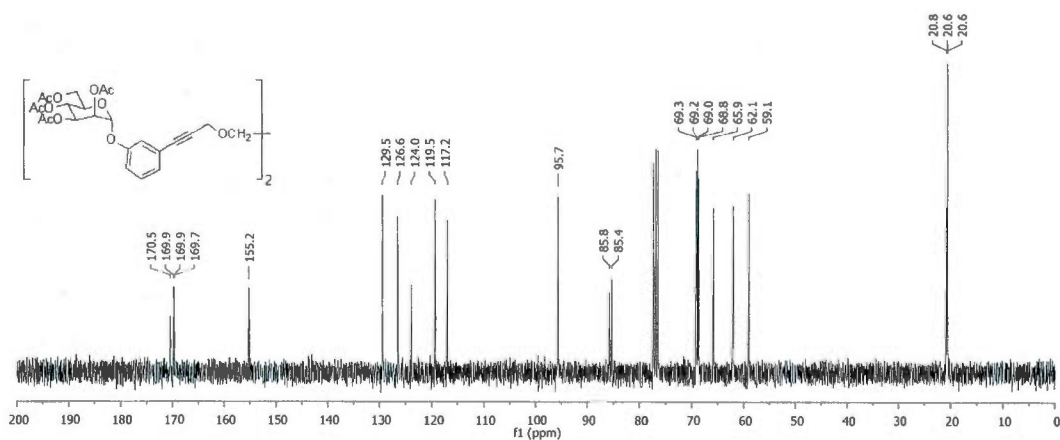
Chemical structure of the poly(ether-etherone) copolymer is shown above the spectrum. The structure consists of a repeating unit of a 1,3-dioxane-2,5-dione ring linked to a 1,3-dioxane-2,5-dione ring via an ether linkage. The peaks are assigned as follows:

- 170.5, 169.9, 169.9, 169.7: Carbonyl carbons (C=O)
- 155.5: Ether carbons (C-O-C)
- 133.3: Aromatic carbons (C=C)
- 117.3, 116.4: Alkene carbons (C=C)
- 95.6: Alkene carbons (C=C)
- 85.6, 84.5: Alkene carbons (C=C)
- 70.6, 70.5, 69.3, 69.2, 69.2, 68.8, 68.8, 62.1, 59.2: Ether carbons (C-O-C)
- 20.8, 20.7: Methyl carbons (CH<sub>3</sub>)

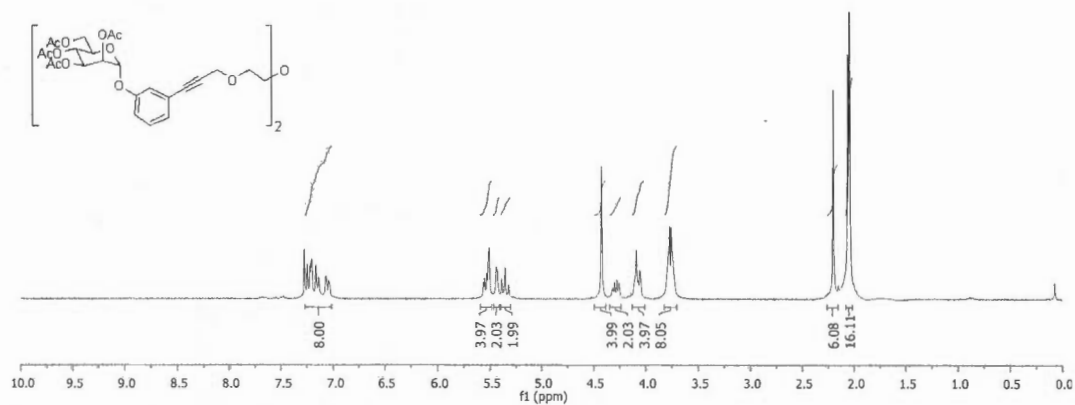
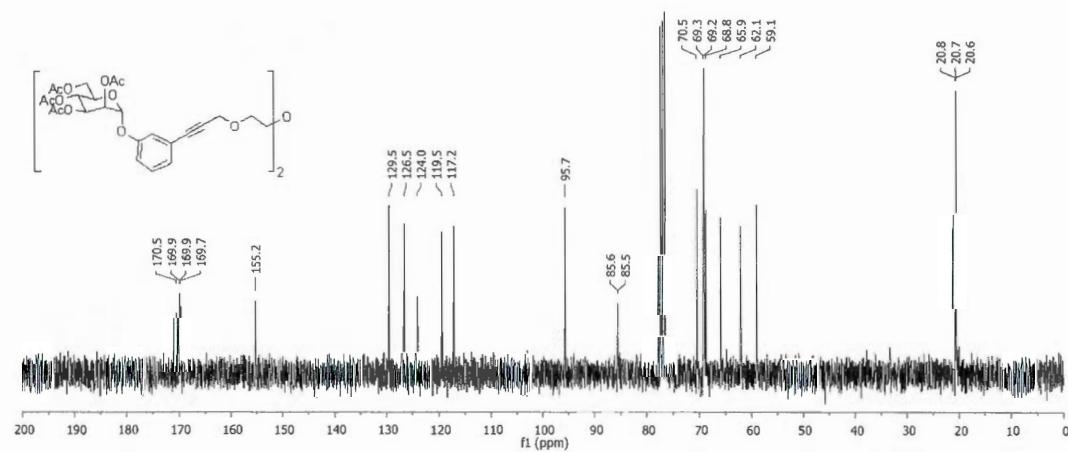
## Mannoside bivalent 136

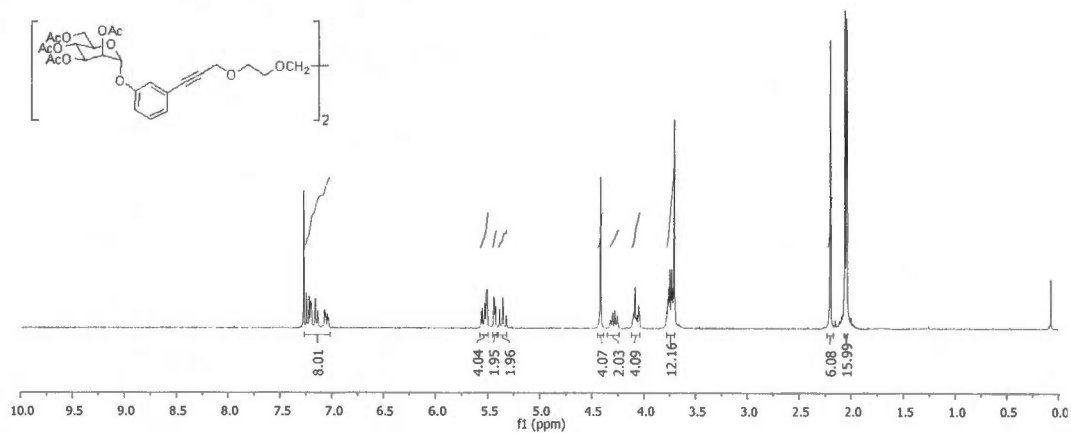
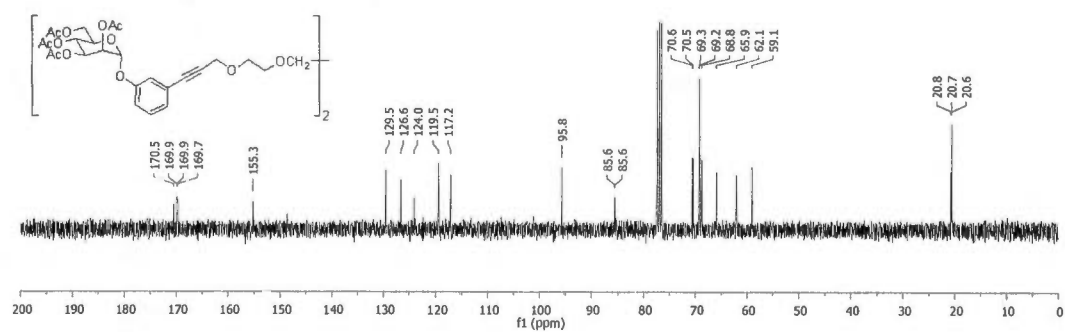
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

## Mannoside bivalent 137

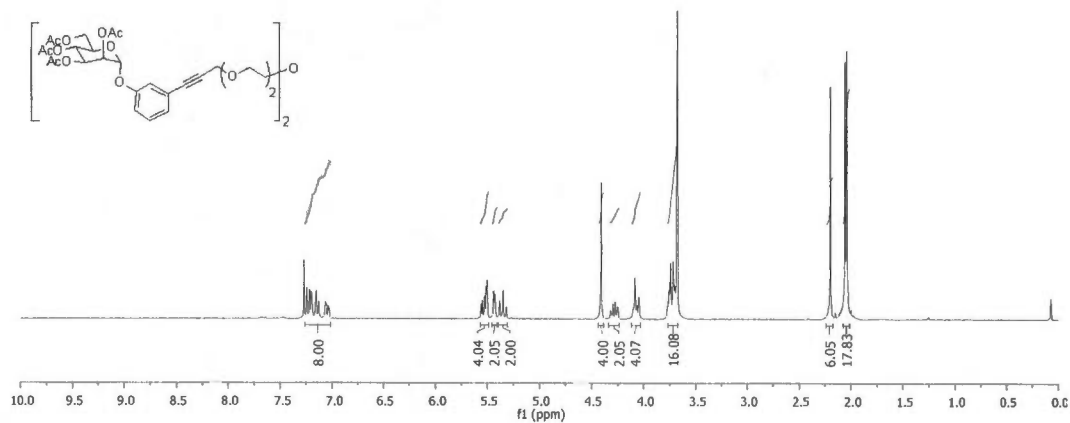
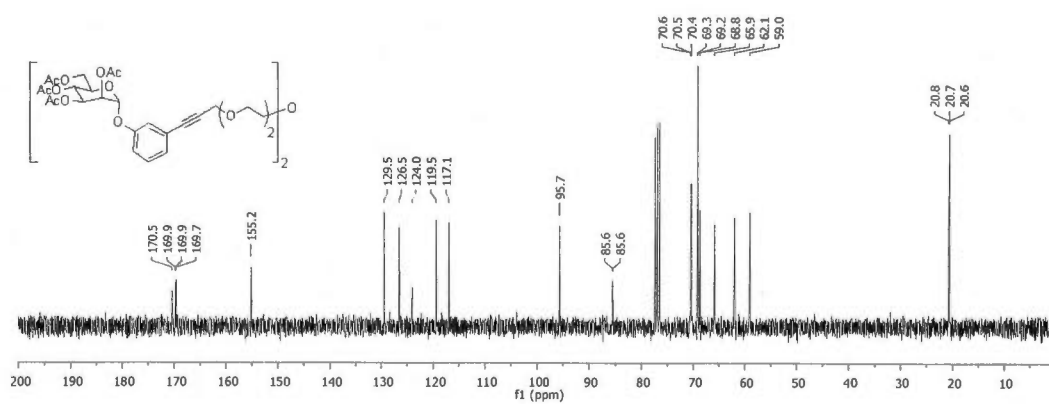
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

## Mannoside bivalent 138

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

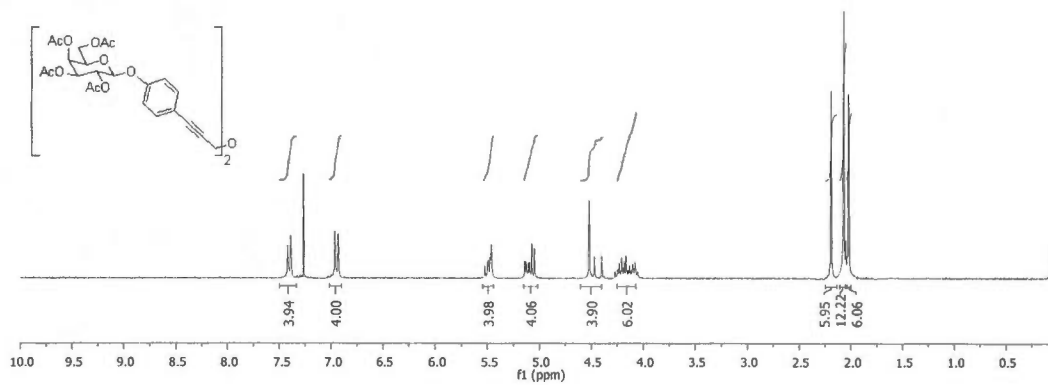
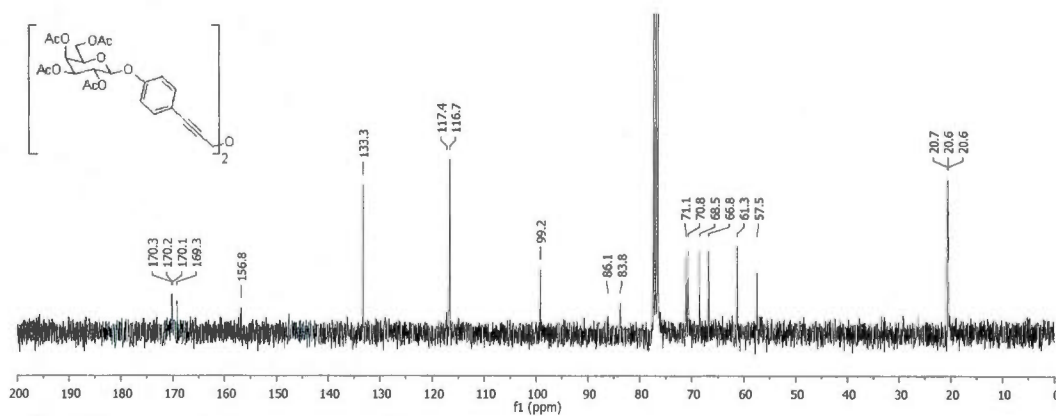
**Mannoside bivalent 139****RMN  $^1\text{H}$** **RMN  $^{13}\text{C}$** 

## Mannoside bivalent 140

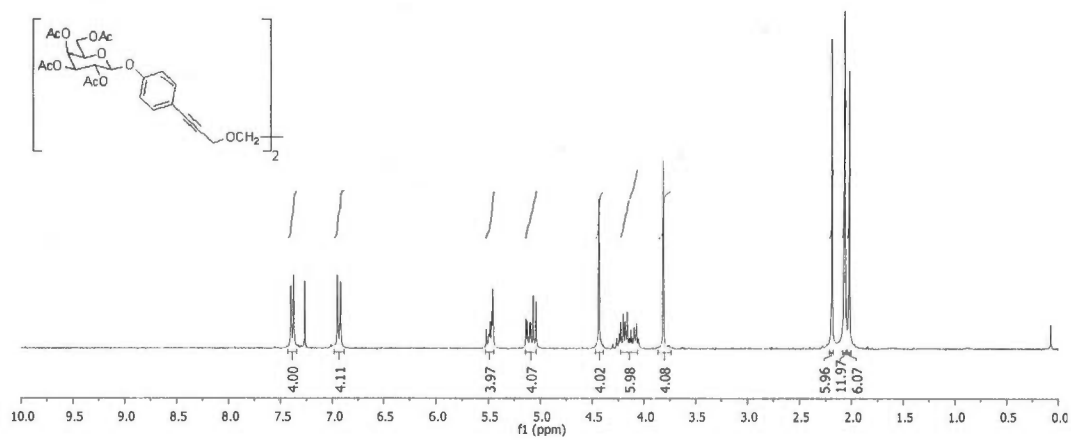
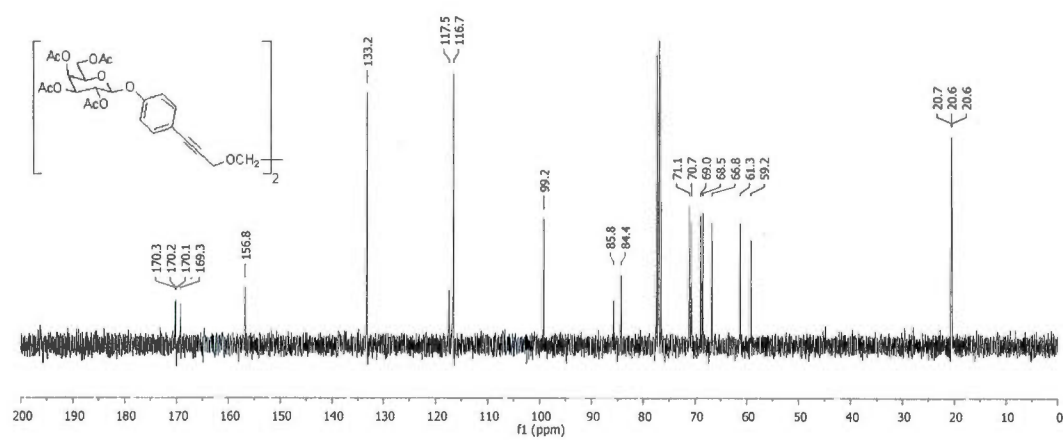
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 



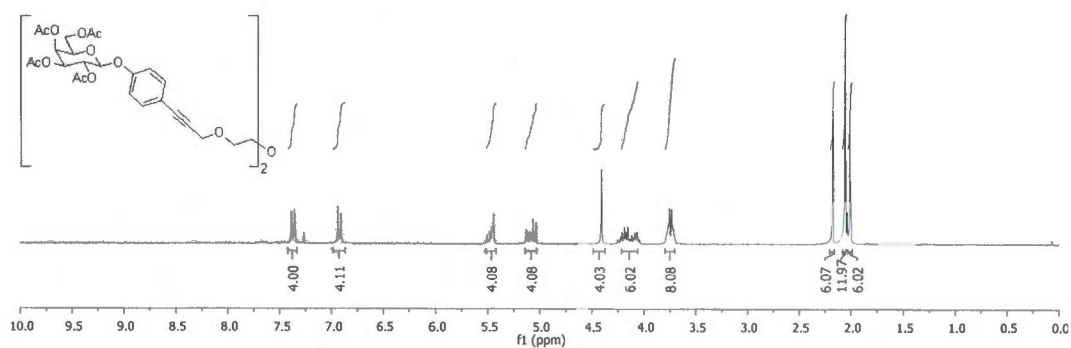
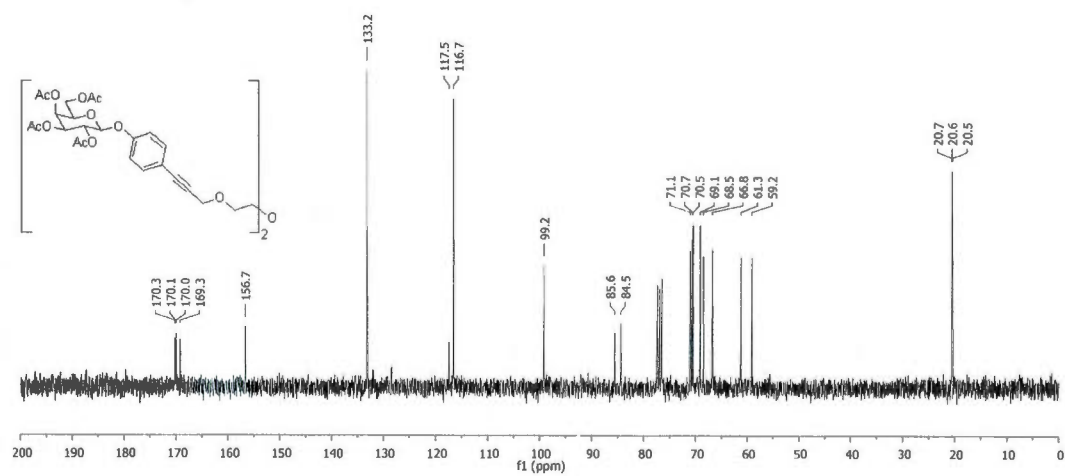
## Galactoside bivalent 141

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

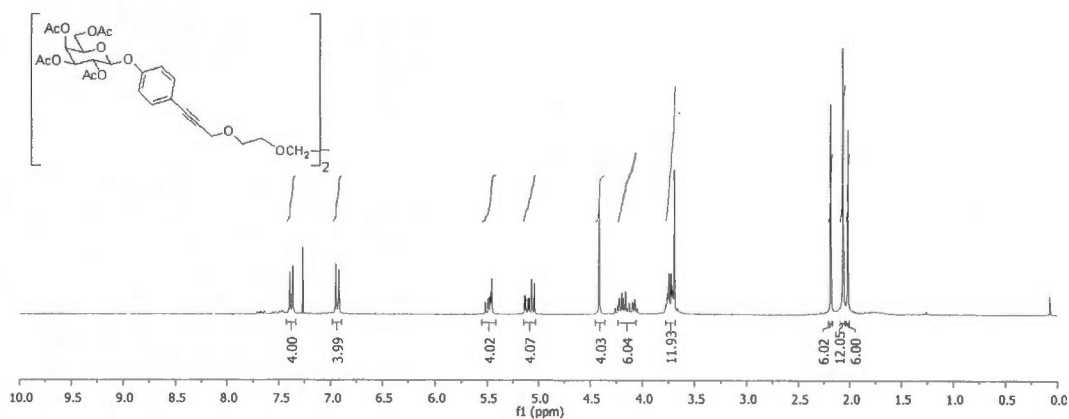
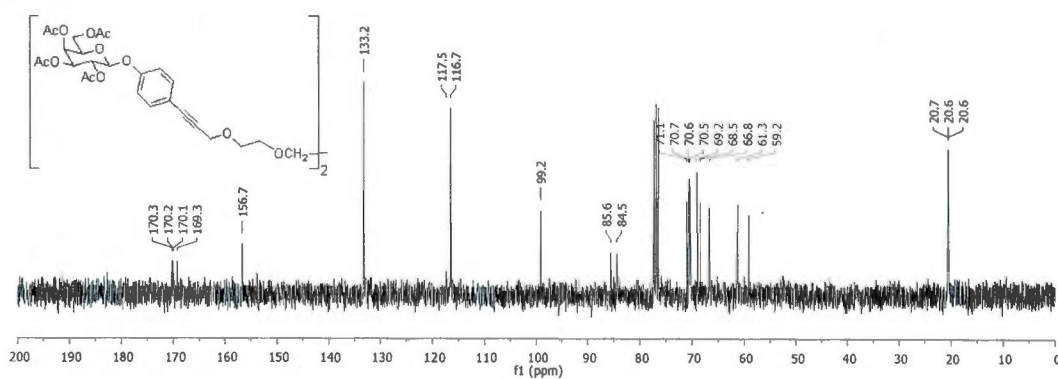
## Galactoside bivalent 142

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

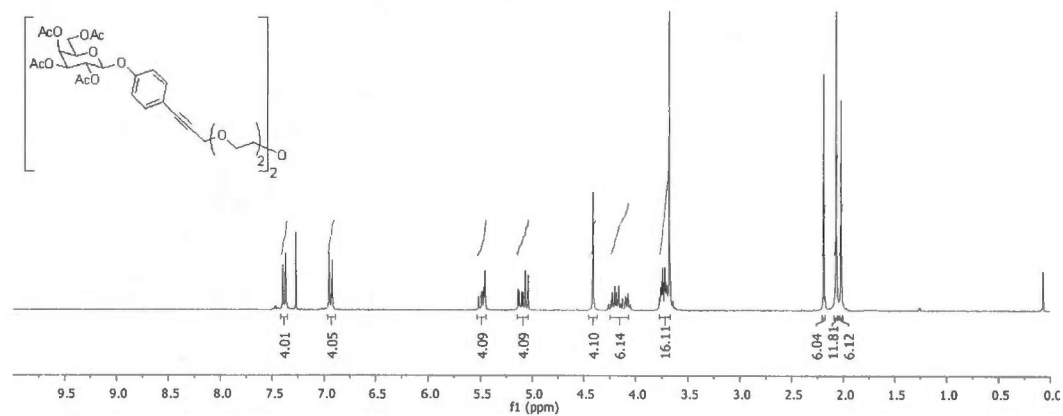
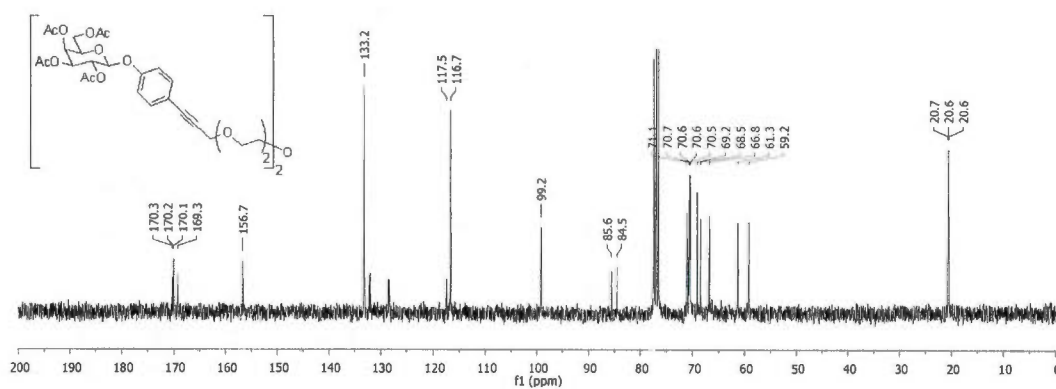
## Galactoside bivalent 143

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

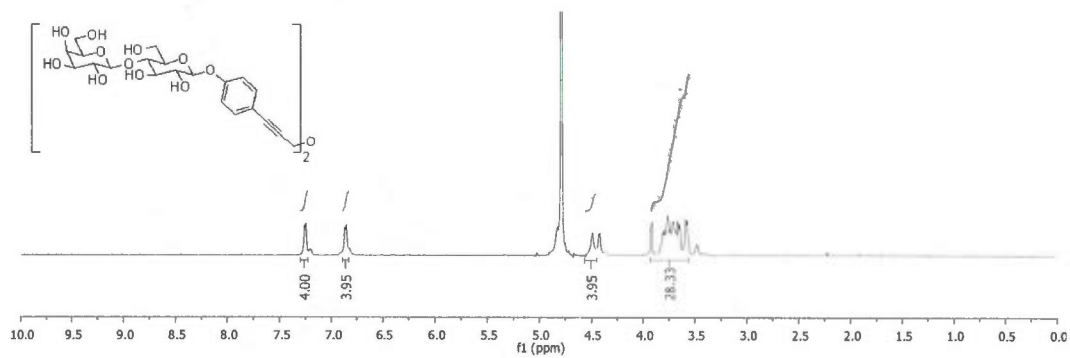
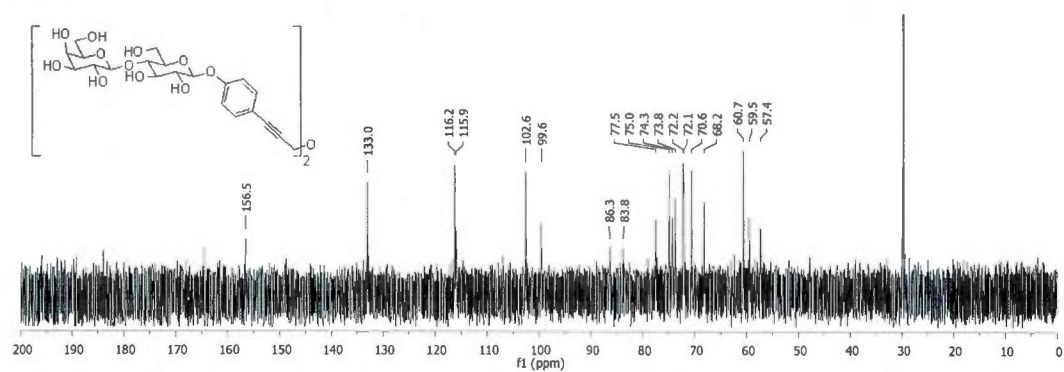
## Galactoside bivalent 144

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

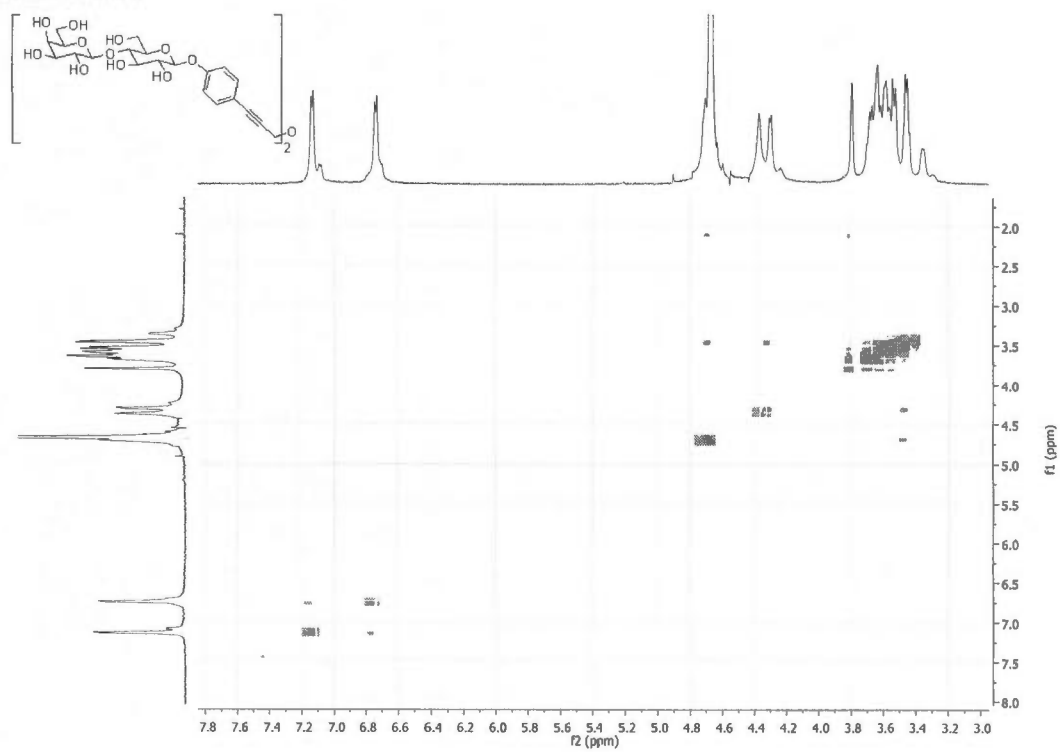
## Galactoside bivalent 145

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

## Lactoside bivalent déprotégé 146

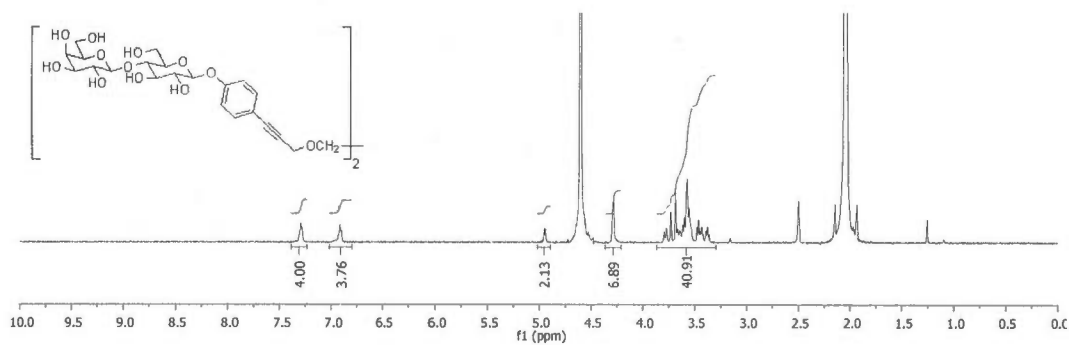
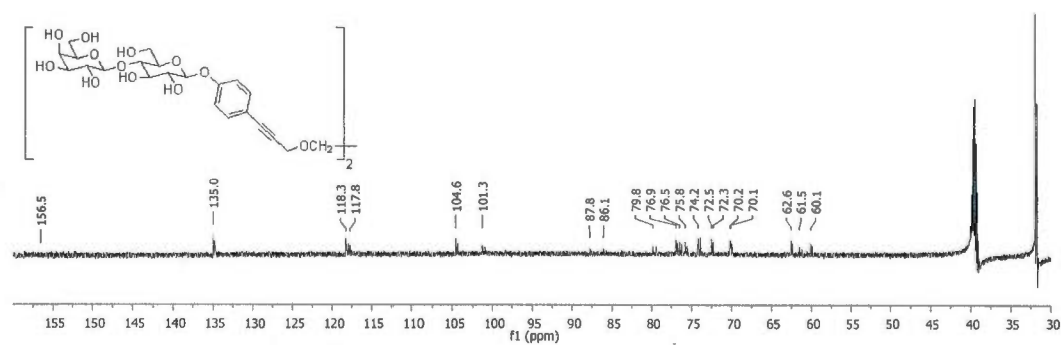
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

## RMN COSY

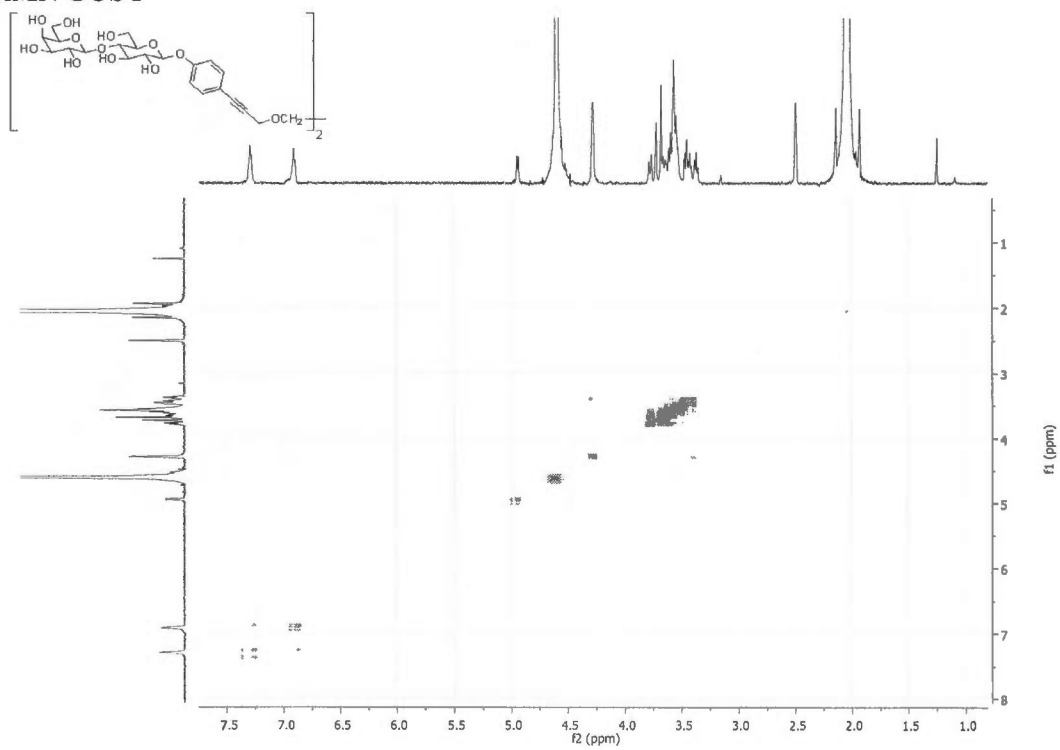




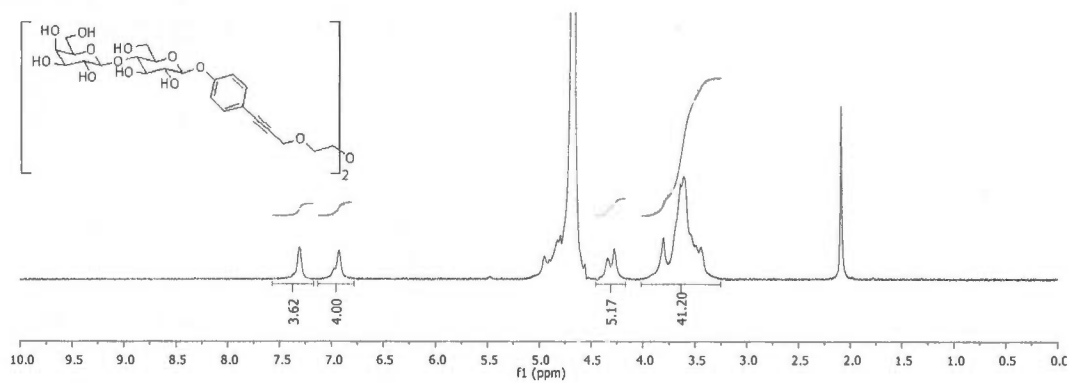
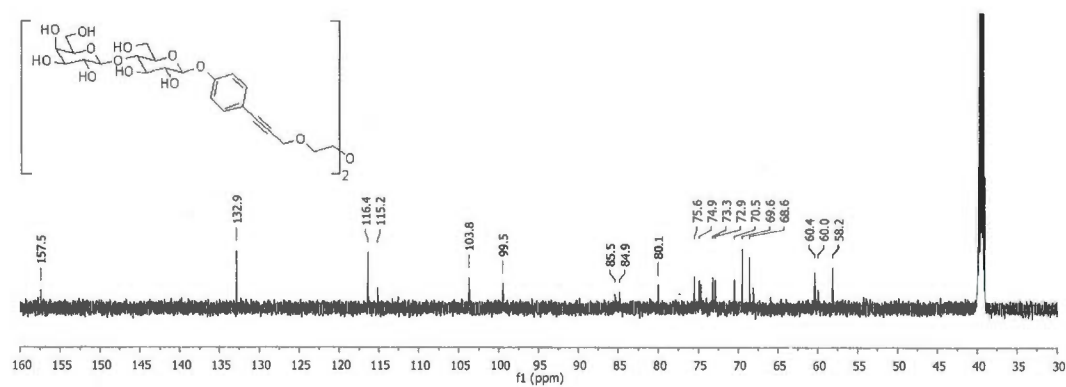
## Lactoside bivalent déprotégé 147

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

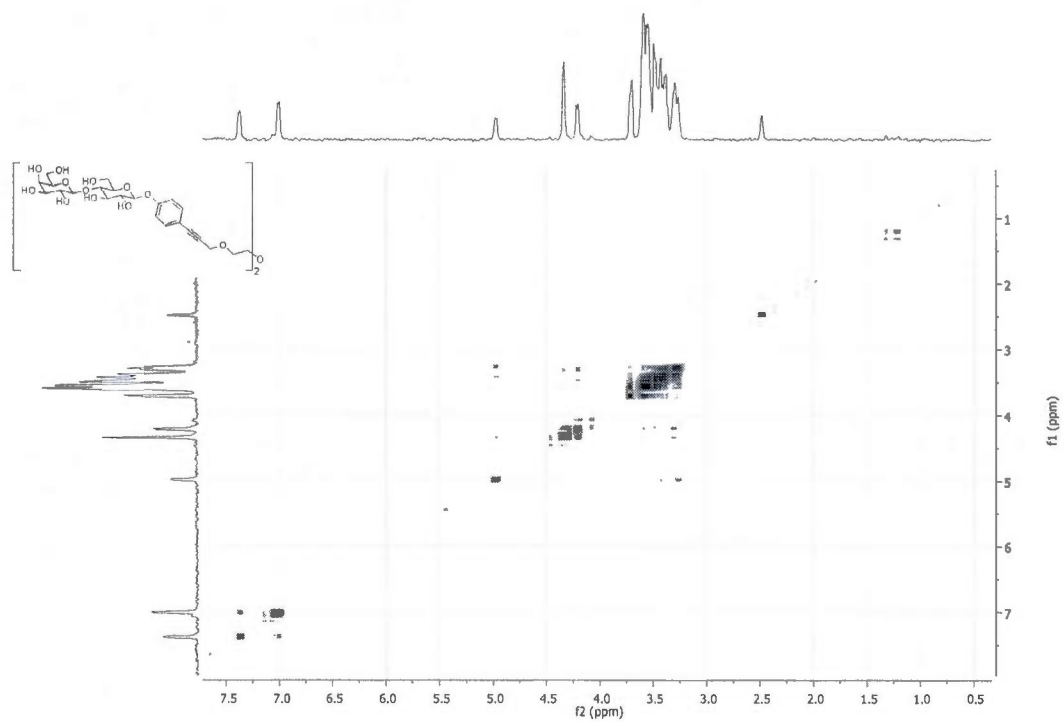
## RMN COSY



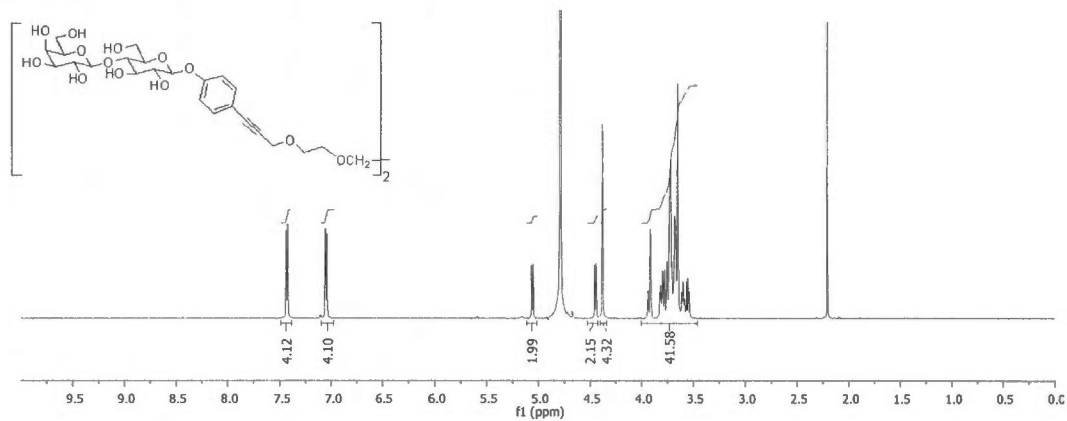
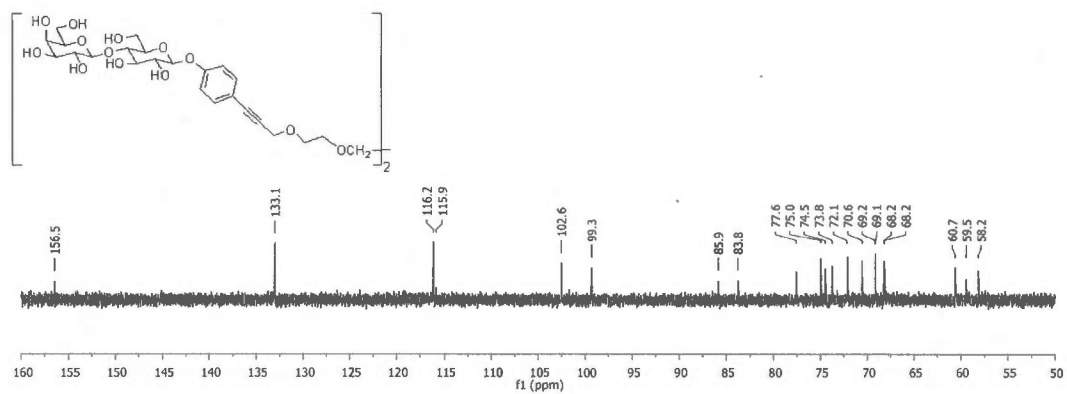
## Lactoside bivalent déprotégé 148

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

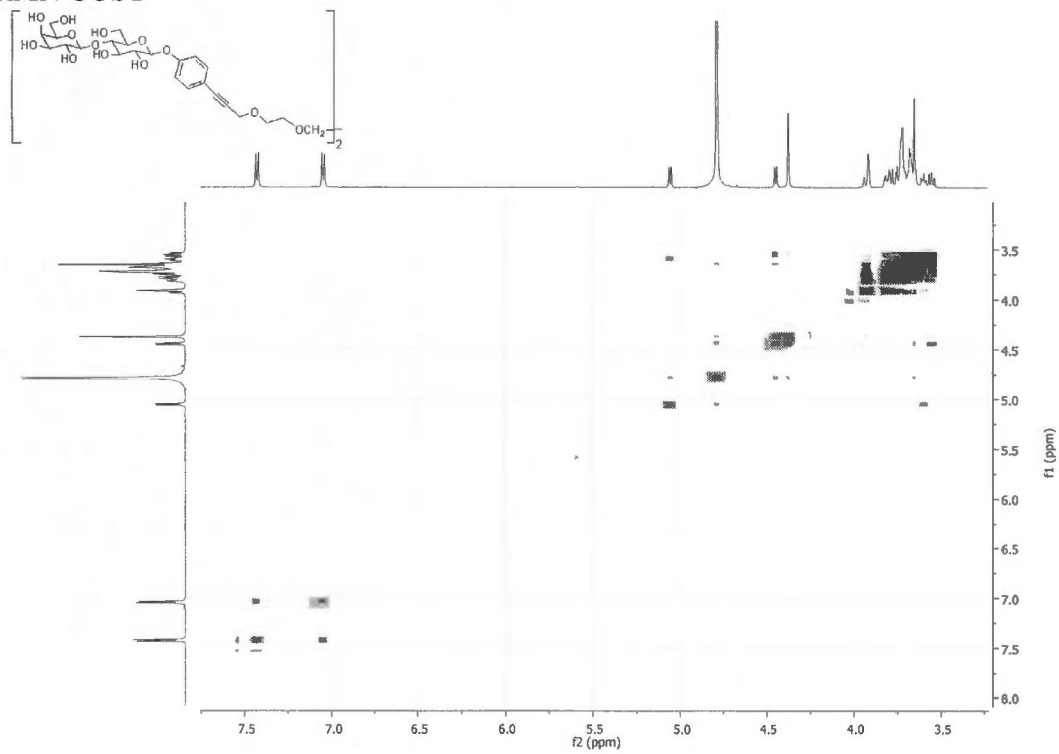
## RMN COSY



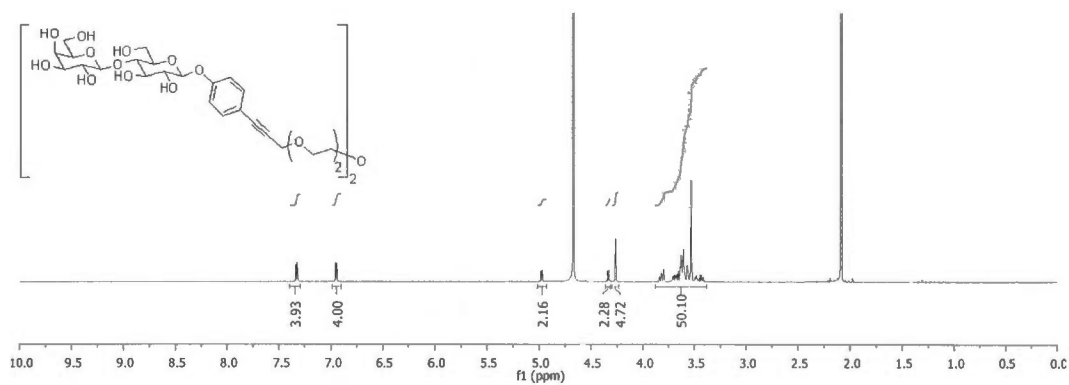
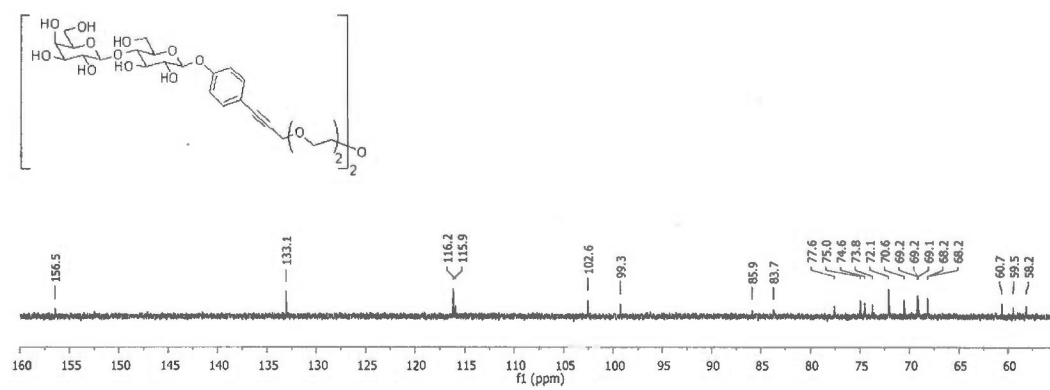
## Lactoside bivalent déprotégé 149

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

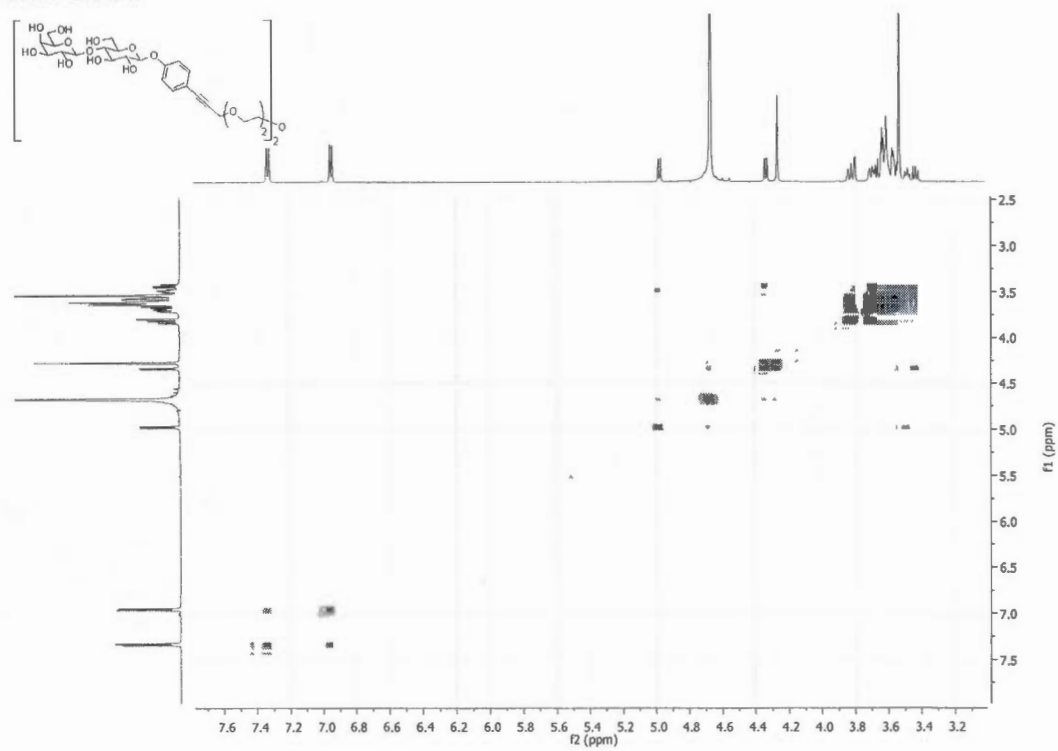
## RMN COSY



## Lactoside bivalent déprotégé 150

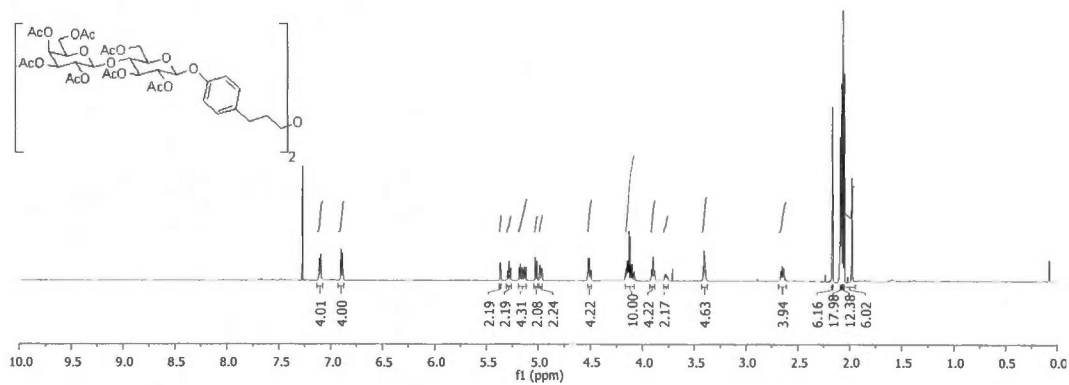
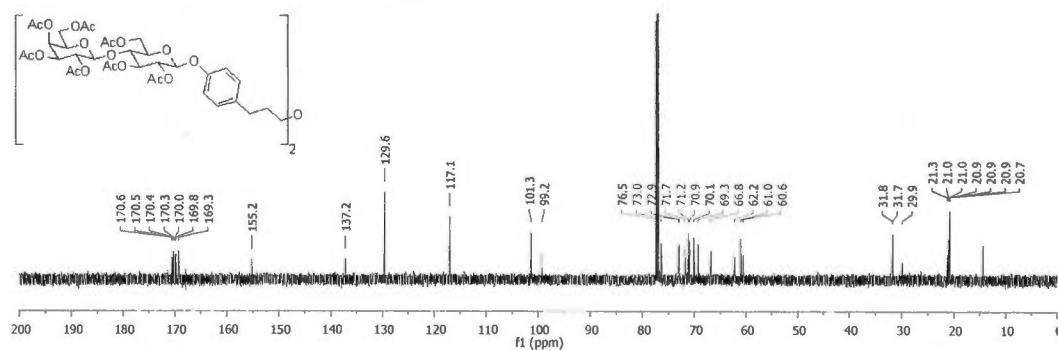
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

## RMN COSY

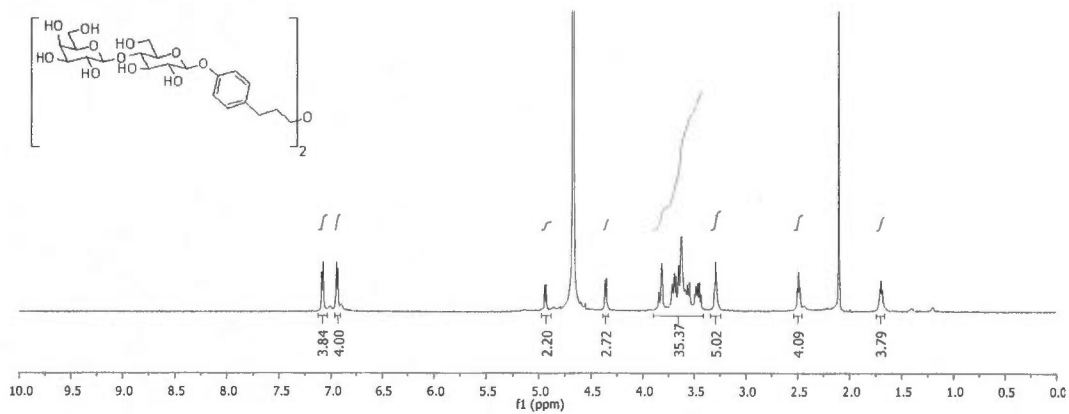
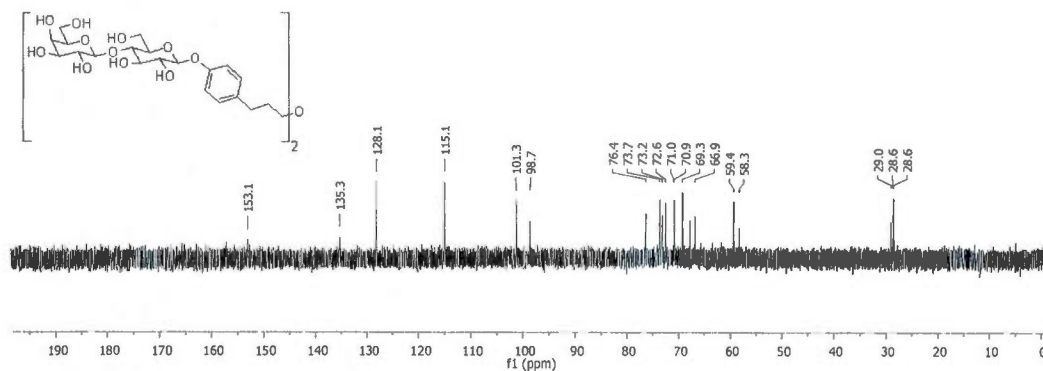




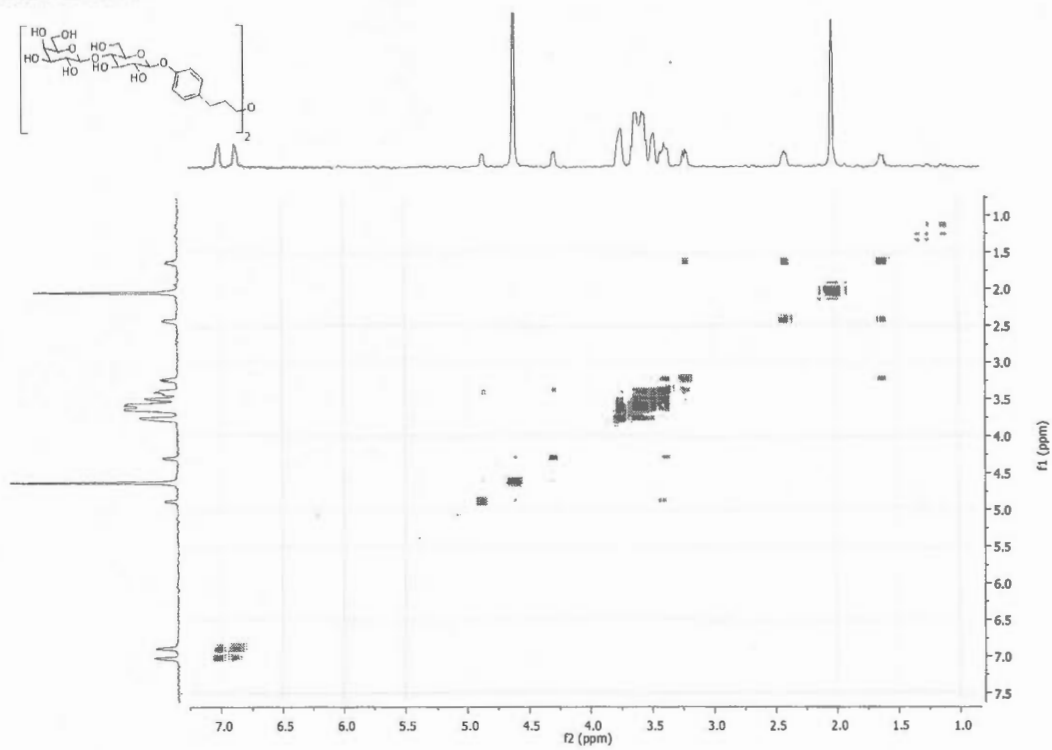
## Lactoside bivalent 151

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

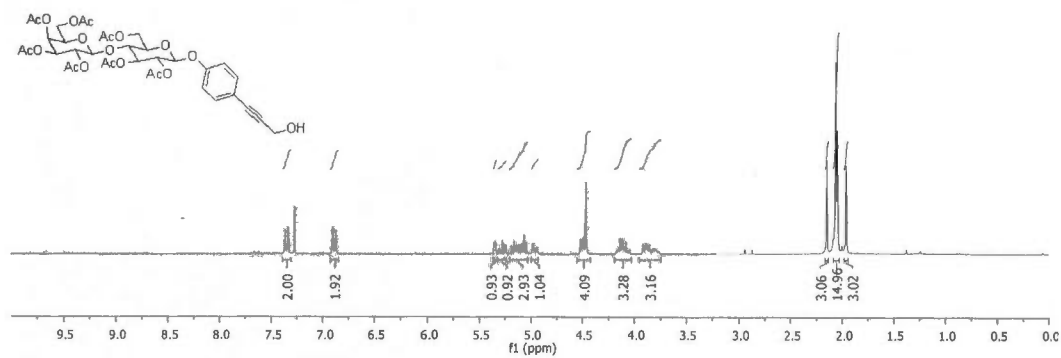
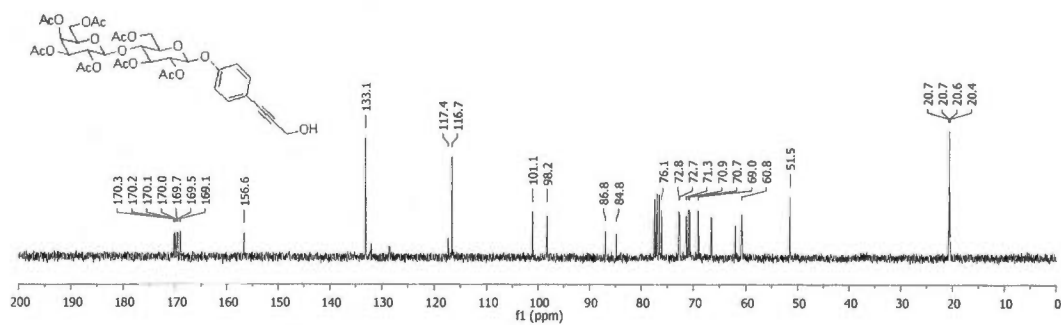
## Lactoside bivalent déprotégé 152

RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

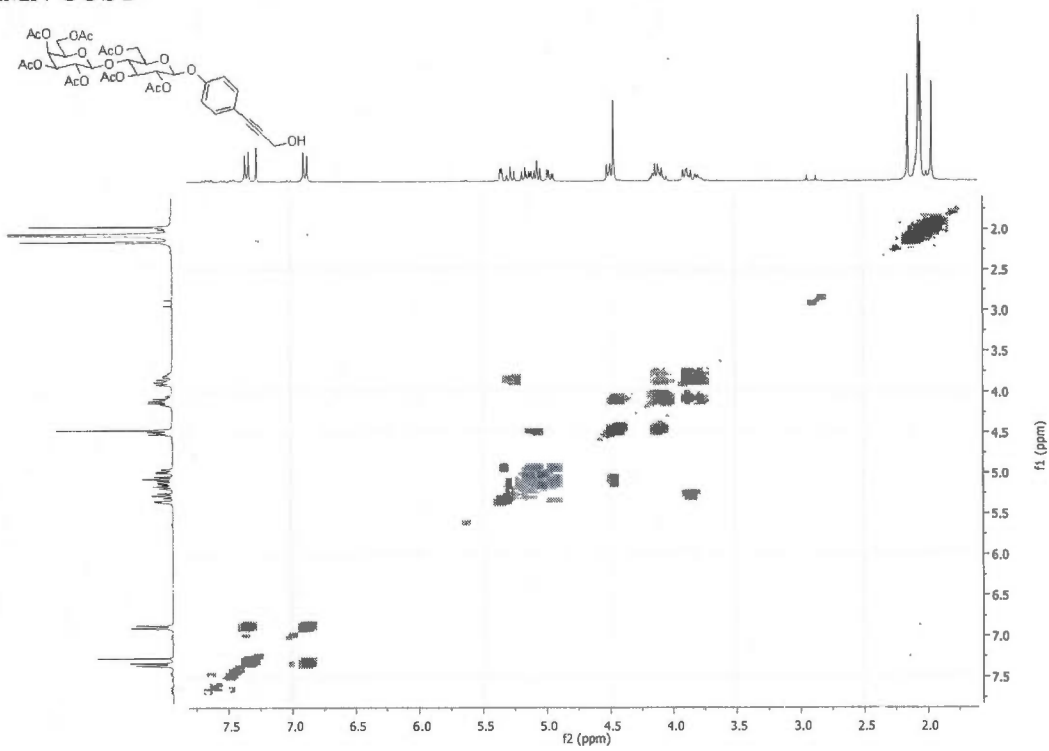
## RMN COSY

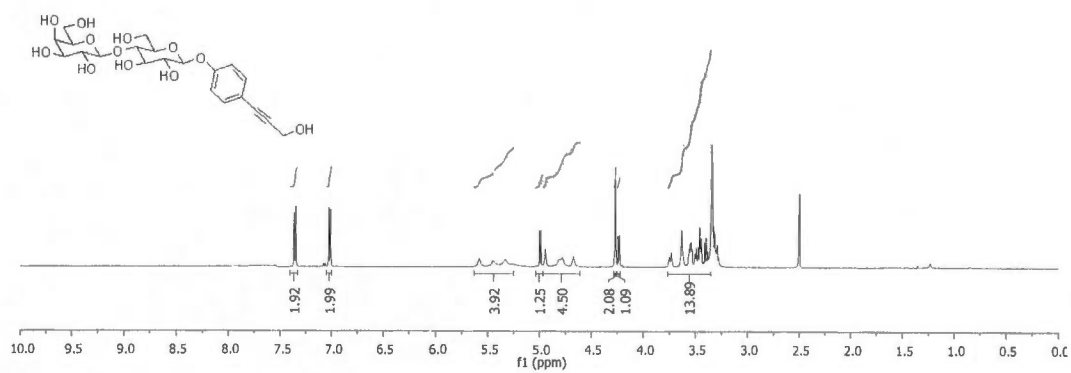
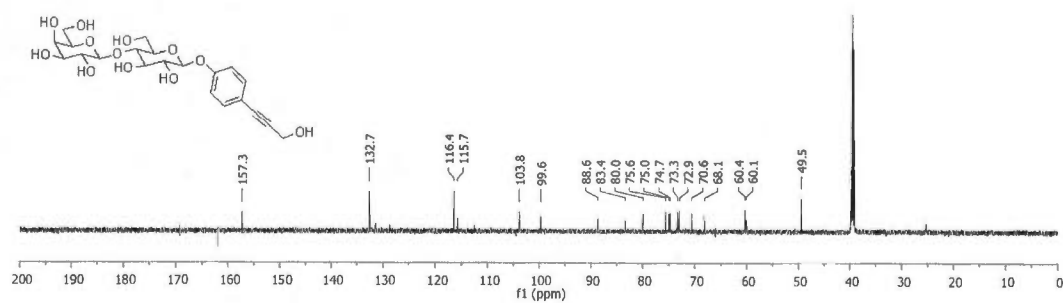


## Lactoside monovalent 153

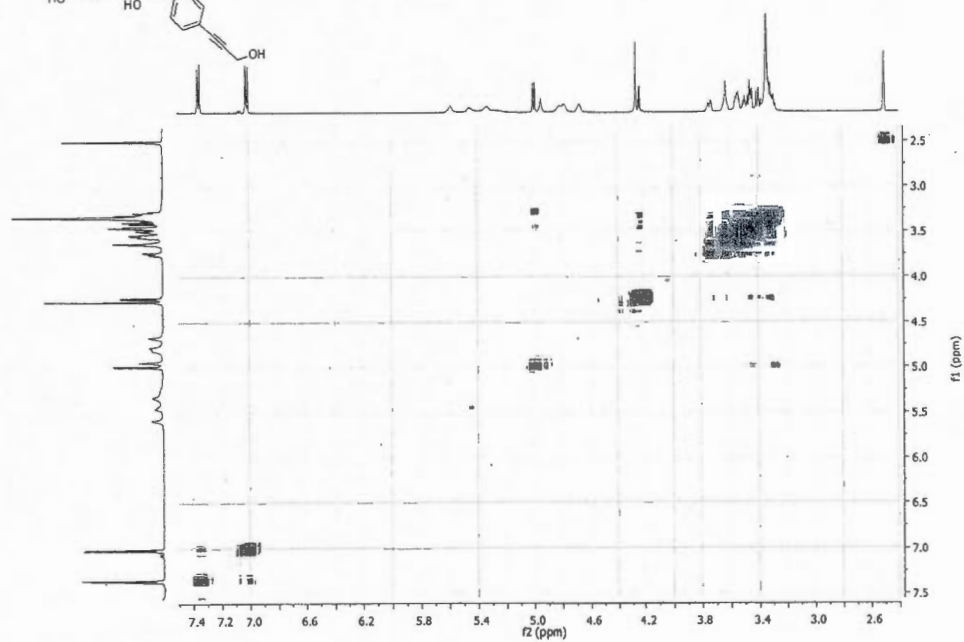
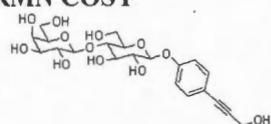
RMN  $^1\text{H}$ RMN  $^{13}\text{C}$ 

## RMN COSY



**Lactoside monovalent déprotégé 154****RMN  $^1\text{H}$** **RMN  $^{13}\text{C}$** 

## RMN COSY



## BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

- <sup>1</sup> Gabius, H.-J.; et al. Chemical Biology of the Sugar Code. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 740-764.
- <sup>2</sup> Dwek, R. A. Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683-720.
- <sup>3</sup> Varki, A. Biological roles of oligosaccharides : all of the theories are correct. *Glycobiology* **1993**, *3*(2), 97-130.
- <sup>4</sup> Sharon, N.; et al. Lectins as Cell Recognition Molecules. *Science* **1989**, *246*, 227-234.
- <sup>5</sup> Chabre, Y. M.; et al. Design and Creativity in Synthesis of Multivalent Neoglycoconjugates. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2010**, *63*, 165-393.
- <sup>6</sup> Lee, Y. C.; et al. Carbohydrate-Protein Interactions: Basis of Glycobiology. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*(8), 321-327.
- <sup>7</sup> Sleiman, M. Synthèses et évaluations biologiques des glycoastérisques polysulfurés: Nouveaux ligands pour étudier l'effet de multivalence. Thèse de Ph. D., Université Claude Bernard-Lyon I, Lyon, France, **2007**.
- <sup>8</sup> Weis, W. I.; et al. Structural Basis of Lectin-Carbohydrate Recognition. *Ann. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 441-473.
- <sup>9</sup> Sharon, N.; et al. Lectins: Carbohydrate-Specific Proteins That Mediate Cellular Recognition. *Chem. Rev.* **1998**, *98*(2), 637-674.
- <sup>10</sup> Vyas, N. K. Atomic features of protein-carbohydrate interactions. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1991**, *1*(5), 732-740.
- <sup>11</sup> Levitt, M.; et al. Aromatic rings acts as hydrogen bond acceptors. *J. Mol. Biol.* **1988**, *201*(4), 751-754.
- <sup>12</sup> Varghese, J. N.; et al. The structure of the complex between influenza virus neuraminidase and sialic acid, the viral receptor. *Proteins : Struct. Funct. Genet.* **1992**, *14*(3), 327-332.
- <sup>13</sup> a) Weis, W. I.; et al. Structure of a C-type mannose-binding protein complexed with an oligosaccharide. *Nature* **1992**, *360*, 127-134. b) Imberty, A.; et al. Structures of the lectins from *Pseudomonas aeruginosa*: Insights into the molecular basis for host glycan recognition. *Microbes and Infection* **2004**, *6*(2), 221-228.
- <sup>14</sup> Lorist, R.; et al. Conserved Waters in Legume Lectin Crystal Structures: The importance of bound water for the sequence-structure relationship within the legume lectin family. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*(43), 26722-26733.
- <sup>15</sup> Sharon, N. Bacterial lectins, cell-cell recognition and infectious disease. *FEBS Lett.*, **217**(2), 145-157.
- <sup>16</sup> a) Roy, R; et al. Effects of linker rigidity and orientation of mannoside clusters for multivalent interactions with proteins. *Glycomimetics: Modern Synthetic Methodologies* Éd. Roy, R, ACS Symp. Ser.: Washington, DC, **2005**, *896*, 137-150; b) Lindhorst, T. K.; et al. Effect of p-substitution of aryl alpha-D-mannosides on inhibiting mannose-sensitive adhesion of *Escherichia coli* – Syntheses and testing. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *8*, 1669-1674.
- <sup>17</sup> Kiessling, L. L.; et al. Synthetic multivalent ligands in the exploration of cell-surface interactions. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*(6), 696-703.
- <sup>18</sup> Kiessling, L. L.; et al. Principles for multivalent ligand design. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2000**, *35*, 321-330.
- <sup>19</sup> Bergeron-Brlek, M.; et al. Synthesis of a small library of bivalent  $\alpha$ -D-mannopyranosides for lectin cross-linking. *Carbohydr. Res.* **2011**, in press, doi: 10.1016/j.carres.2011.03.041.
- <sup>20</sup> Lameignere, E.; et al. Structural Basis of the affinity for oligomannosides and analogs displayed by BC2L-A a *Burkholderia cenocepacia* soluble lectin. *Glycobiology* **2010**, *20*(1), 87-98.
- <sup>21</sup> André, S.; et al. First demonstration of differential inhibition of lectin binding by synthetic tri- and tetravalent glycoclusters from cross-coupling of rigidified 2-propynyl lactosides. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3909-3916.



- <sup>22</sup>Pagé, D.; et al. Optimizing lectin-carbohydrate interactions: improved binding of divalent  $\alpha$ -mannosylated ligands towards Concanavalin A. *Glycoconjugate J.* **1997**, *14*, 345-356.
- <sup>23</sup>Touaibia, M.; et al. Application of Multivalent Mannosylated Dendrimers in Glycobiology. Chap. 3.36: Carbohydrate-Protein and Carbohydrate-Carbohydrate Interactions. *Comprehensive Glycoscience*, Éd. Kamerling, J. P. **2007**, *3*, 821-870.
- <sup>24</sup>Tiré du site: [http://en.wikipedia.org/wiki/File:3CNA\\_Concanavalin\\_A.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:3CNA_Concanavalin_A.png), consulté le 20 mai 2011.
- <sup>25</sup>Saphire, E. O. Crystal Structure of a Neutralizing Human IgG Against HIV-1: A Template for Vaccine Design. *Science* **2001**, *293*(5532), 1155-1159.
- <sup>26</sup>Bewley, C. A.; et al. The Potent Anti-HIV Protein Cyanovirin-N Contains Two Novel Carbohydrate Binding Sites That Selectively Bind to Man<sub>8</sub> D1D3 and Man<sub>9</sub> with nanomolar Affinity: Implications for Binding to the HIV Envelope Protein gp120. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*(17), 3892-3902.
- <sup>27</sup>(a) Sastry, K.; et al. Collectins: pattern recognition molecules involved in first line host defense. *Curr. Opin. Immunol.* **1993**, *5*(1), 59-66; (b) Holmskov, U.; et al. Collectins: Collagenous C-Type lectins of the innate immune defense system. *Immunol. Today* **1994**, *15*(2), 67-74.
- <sup>28</sup>(a) Geijtenbeek, T. B.; et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances transinfection of T cells. *Cell* **2000**, *100*(5), 587-597; (b) Alvarez, C. P.; et al. C-type lectins DC-SIGN and L-SIGN mediate cellular entry by Ebola virus in cis and trans. *J. Virol.* **2002**, *76*(13), 6841-6844; (c) Navarro-Sanchez, E.; et al. Dendritic-cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin is essential for the productive infection of human dendritic cells by mosquito-cell-derived dengue viruses. *EMBO Rep.* **2003**, *4*(7), 723-728.
- <sup>29</sup>Karlsson, K.-A. Microbial recognition of target-cell glycoconjugates. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1995**, *5*(5), 622-635.
- <sup>30</sup>Salameh, B. A.; et al. Thioureido N-acetyllactosamine derivatives as potent galectin-7 and 9N inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*(4), 1215-1220.
- <sup>31</sup>Rabinovich, G. A.; et al. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends Immunol.* **2002**, *23*(6), 313-320.
- <sup>32</sup>Gamblin, S. J.; et al. Influenza Hemagglutinin and Neuraminidase Membrane Glycoproteins. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*(37), 28403-28409.
- <sup>33</sup>Tirée du site: <http://www.virology.ws/2009/05/04/influenza-virus-attachment-to-cells/> consulté le 20 mai 2011
- <sup>34</sup>Pieters, R. J.; et al. Wedgelike Glycodendrimers as Inhibitors of Binding of Mammalian Galectins to Glycoproteins, Lactose Maxiclusters, and Cell Surface Glycoconjugates. *ChemBioChem* **2001**, *2*(11), 822-830.
- <sup>35</sup>Roy, R.; et al. Transition metal catalyzed neoglycoconjugate syntheses. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*(4), 565-571.
- <sup>36</sup>Dominique, R.; et al. Synthesis of 'Molecular Asterisks' via Sequential Cross-Metathesis, Sonogashira and Cyclotrimerization Reactions. *Synthesis* **2000**, *6*, 862-868.
- <sup>37</sup>Das, S. K.; et al. Transition Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions toward the Synthesis of  $\alpha$ -D-Mannopyranoside Clusters. *Methods Enzymol.* **2003**, *362*, 3-17.
- <sup>38</sup>Brewer, C. F. Binding and cross-linking properties of galectins. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1572*, 255-262.
- <sup>39</sup>Ahmad, N.; et al. Galectin-3 Precipitates as a Pentamer with Synthetic Multivalent Carbohydrates and Forms Heterogeneous Cross-Linked Complexes. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*(12), 10841-10847.
- <sup>40</sup>Dam, T. K.; et al. Thermodynamic, Kinetic, and Electron Microscopy Studies of Concanavalin A and *Dioclea grandiflora* Lectin Cross-linked with Synthetic Divalent Carbohydrates. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*(10), 8640-8646.
- <sup>41</sup>Marotte, K.; et al. Synthesis and binding properties of divalent and trivalent clusters of the Lewis a disaccharide moiety to *Pseudomonas aeruginosa* lectin PA-IIL. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*(18), 2953-2961.
- <sup>42</sup>Pieters, R. J. Maximising multivalency effects in protein-carbohydrate interactions, *Org. Biomol. Chem* **2009**, *7*(10), 2013-2025.

- <sup>43</sup> Hayes, W.; et al. One-pot synthesis of multivalent arrays of mannose mono- and disaccharides. *Tetrahedron* **2003**, *59*(40), 7983-7996.
- <sup>44</sup> Smits, E.; et al. Reliable method for the synthesis of aryl  $\beta$ -D-glucopyranosides, using boron trifluoride-diethyl ether as catalyst. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, *24*, 2873-2877.
- <sup>45</sup> Lu, Y.-P.; et al. Synthesis of a divalent glycoside of an  $\alpha$ -galactosyl disaccharide epitope involved in the hyperacute rejection of xenotransplantation. *Carbohydr. Res.* **2001**, *334*, 289-294.
- <sup>46</sup> Beldi, R.; et al. Efficient Diverse Approach for Quinoxaline-Derived Glycosylated and Morphinylated Analogs. *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, *48*, 50-56.
- <sup>47</sup> Chabre, Y. M.; et al. Travaux non publiés. **2010**.
- <sup>48</sup> André, S.; et al. Glycocluster Design for Improved Avidity and Selectivity in Blocking Human Lectin/Plant Toxin Binding to Glycoproteins and Cells. *Mol. Pharmaceutics* **2010**, *7*(6), 2270-2279.
- <sup>49</sup> Pieters, R. J.; et al. Multivalent Carbohydrate Recognition on a Glycodendrimer-Functionalized Flow-Through Chip. *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1836-1844.
- <sup>50</sup> Santoyo-Gonzalez, F.; et al. Click Multivalent Homogeneous Neoglycoconjugates – Synthesis and Evaluation of Their Binding Affinities. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *15*, 2441-2453.
- <sup>51</sup> Calvo-Flores, F. G.; et al. 1,3-Dipolar Cycloadditions as a Tool for the preparation of Multivalent Structures. *Org. Lett.* **2000**, *2*(16), 2499-2502.
- <sup>52</sup> Han, B.-H.; et al. Sugar-bearing tetraphenylethylene: novel fluorescent probe for studies of carbohydrate-protein interaction based on aggregation-induced emission. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2219-2226.
- <sup>53</sup> Giguère, D.; et al. Synthesis of stable and selective inhibitors of human galectins-1 and -3. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*(16), 7811-7823.
- <sup>54</sup> Santoyo-Gonzalez, F.; et al. Click Multivalent Heterogeneous Neoglycoconjugates – Modular Synthesis and Evaluation of Their Binding Affinities. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *15*, 2454-2473.
- <sup>55</sup> Dominique, R.; et al. Alkenyl O- and C-glycopyranoside homodimerization by olefin metathesis reaction. *Chem. Commun.* **1998**, *22*, 2437-2438.
- <sup>56</sup> Gan, Z.; et al. Facile Preparation of Divalent Sialoside Derivatives by Olefin Metathesis Reaction. *Tetrahedron* **2000**, *56*(11), 1423-1428.
- <sup>57</sup> Roy, R.; et al. Synthesis of “Sugar-Rods” with Phytohemagglutinin Cross-Linking Properties by Using the Palladium-Catalyzed Sonogashira Reaction. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*(10), 1757-1762.
- <sup>58</sup> Gan, Z.; et al. Transition metal-catalyzed syntheses of ‘rod-like’ thioglycoside dimers. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*(8), 1155-1158.
- <sup>59</sup> Giguère, D.; et al. Inhibitory potential of chemical substitutions at bioinspired sites of  $\beta$ -D-galactopyranose on neoglycoprotein/cell surface binding of two classes of medically relevant lectins. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*(10), 3280-3287.
- <sup>60</sup> Roy, R.; et al. Palladium-Mediated Oxidative Homocoupling of Prop-2-ynyl Glycosides: Application Toward the Synthesis of Symmetrical Conjugated Sugar Diynes. *Synthesis* **2001**, *7*, 1049-1052.
- <sup>61</sup> a) Salameh, B. A.; et al. 1H-1,2,3-Triazol-1-yl thiodigalactoside derivatives as high affinity galectin-3 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*(14), 5367-5378; b) Nilsson, U. J.; et al. C<sub>2</sub>-Symmetrical Thiogalactoside Bis-Benzamido Derivatives as High-Affinity Inhibitors of Galectin-3: Efficient Lectin Inhibition through Double Arginine-Arene Interactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5110-5112.
- <sup>62</sup> André, S.; et al. Glycodisulfides from dynamic combinatorial libraries as O-glycoside mimetics for plant and endogenous lectins: Their reactivities in solid-phase and cell assays and conformational analysis by molecular dynamics simulations. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*(18), 6314-6326.
- <sup>63</sup> a) Sakamoto, J.-I.; et al. Systematic syntheses of influenza neuraminidase inhibitors: A series of carbosilane dendrimers uniformly functionalized with thioglycoside-type sialic acid moieties. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*(15), 5451-5464; b) Oka, H.; et al. Syntheses and biological evaluations of carbosilane dendrimers uniformly functionalized with sialyl  $\alpha$ (2 $\rightarrow$ 3) lactose moieties as inhibitors for human influenza viruses. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*(15), 5465-5475.

- <sup>64</sup> André, S.; et al. Lactode-containing starburst dendrimers: influence of dendrimer generation and binding-site orientation of receptors (plant/animal lectins and immunoglobulins) on binding properties. *Glycobiology* **1999**, *9*(11), 1253-1261.
- <sup>65</sup> Roy, R.; et al. Effect of shape, size, and valency of multivalent mannosides on their binding properties to phytohemagglutinins. *Glycoconjugate J.* **1998**, *15*(3), 251-263.
- <sup>66</sup> André, S.; et al. Carbamate-Linked Lactose: Design of Clusters and Evidence for Selectivity to Block Binding of Human Lectins to (Neo)Glycoproteins with Increasing Degree of Branching and to Tumor Cells. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*(9), 1716-1728.
- <sup>67</sup> Ortega-Caballero, F.; et al. Binding Affinity Properties of Dendritic Glycosides Based on a  $\beta$ -Cyclodextrin Core toward Guest Molecules and Concanavalin A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*(23), 7786-7795.
- <sup>68</sup> Pieters, R. J. Intervention with Bacterial Adhesion by Multivalent Carbohydrates. *Med. Res. Rev.* **2007**, *27*(6), 796-816.
- <sup>69</sup> a) Hassan, J.; et al. Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chem. Rev.* **2002**, *102*(5), 1359-1470; b) Bringmann, R. W.; et al. The Directed Synthesis of Biaryl Compounds: Modern Concepts and Strategies. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*(9), 977-991; c) Sainsbury, M.; et al. Modern methods of aryl-aryl formation. *Tetrahedron* **1980**, *36*(23), 3327-3359.
- <sup>70</sup> a) Wu, X.-F.; et al. From Noble Metal to Nobel Prize: Palladium-Catalyzed Coupling Reactions as Key Methods in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*(48), 9047-9050; b) Ullmann, F. New formation of diphenylamine derivatives. *Ber. Deutsch. Chem. Gesell.* **1903**, *36*, 2382-2384.
- <sup>71</sup> Fanta, P. E. The Ullmann Synthesis of Biaryls. *Synthesis* **1974**, *1*, 9-21.
- <sup>72</sup> a) Yu, M.; et al. Synthesis of 6,7-dihydro-5H-dibenzo[*c,e*]azepines and biaryls by palladium-catalyzed Ullmann reaction. *Tetrahedron* **2009**, *65*(17), 3409-3416; b) Pachon, L. D.; et al. Electroreductive Palladium-Catalyzed Ullmann Reactions in Ionic Liquids: Scope and Mechanism. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*(12/13), 1705-1710; c) Qafisheh, N.; et al. Highly Selective Pd-Catalyzed Reductive Coupling of Substituted Haloarenes with Supported Phase-Transfer Catalyst using Zn as the Reducing Agent. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*(10), 1079-1083; d) Penalva, J. H.; et al. Direct homocoupling of aryl halides catalyzed by palladium. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*(17), 2559-2560; e) Hennings, D. D.; et al. Palladium-Catalyzed (Ullmann-Type) Homocoupling of Aryl Halides: A Convenient and General Synthesis of Symmetrical Biaryls via Inter- and Intramolecular Coupling Reactions. *Org. Lett.* **1999**, *1*(8), 1205-1208.
- <sup>73</sup> Chen, X.; et al. Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*(28), 5094-5115.
- <sup>74</sup> Learmonth, D. A. A Novel, Convenient Synthesis of the 3-*O*- $\beta$ -D- and 4'-*O*- $\beta$ -D-Glucopyranosides of *trans*-Reservatrol. *Synth. Commun.* **2004**, *34*(9), 1565-1575.
- <sup>75</sup> a) Orlandi, S.; et al. Synthesis of some oligopyridine-galactose conjugates and their metal complexes: a simple entry to multivalent sugar ligands. *Tetrahedron* **2005**, *61*(42), 10048-10060; b) Kleine, H. P.; et al. Phase-transfer-catalyzed synthesis of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosides. *Carbohydr. Res.* **1985**, *142*(2), 333-337.
- <sup>76</sup> a) Roy, R.; et al. Phase-Transfer Catalyzed Anomeric Nucleophilic Substitutions with D-Xylopyranosyl Halides. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*(9), 1281-1292; b) Roy, R.; et al. Stereospecific Synthesis of Aryl  $\beta$ -D-N-Acetylglucopyranosides by Phase transfer Catalysis. *Synthetic Commun.* **1990**, *20*(14), 2097-2102.
- <sup>77</sup> Dea, I. C. M. Aryl glycosides of oligosaccharides Part II. Bromo-, chloro-, and iodo-phenyl  $\beta$ -D-glycosides of some disaccharides. *Carbohydr. Res.* **1970**, *12*(2), 297-299.
- <sup>78</sup> a) Satyanarayana, G.; et al. Unsymmetrical Biaryls by Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Halides with Internal Reduction. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *33*, 5543-5552; b) Mukhopadhyay, S.; et al. Kinetics and mechanism of heterogeneous palladium-catalyzed coupling reactions of chloroaryls in water. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, *11*, 2481-2484; c) Mukhopadhyay, S.; et al.